Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Psychometrische Untersuchungen über Nebenwirkungen von Cimetidin bei gesunden Versuchspersonen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
THOMAS SOEDER
aus Jugenheim

1983

Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Psychometrische Untersuchungen über Nebenwirkungen von Cimetidin bei gesunden Versuchspersonen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
THOMAS SOEDER
aus Jugenheim

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Schomerus
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Malchow

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 1
2. MATERIAL UND METHODEN 4
2.1 Versuchsanordnung und Einnahmemodus 4
2.2 Psychometrieverfahren 5
2.2.1 Eigenschaftswörterliste (EWL-N) 5
2.2.2 Beschwerdeliste 7
2.2.3 Motorische Leistungsserie 7
2.2.3.1 Umstecken langer Stifte 7
2.2.3.2 Zielen 7
2.2.3.3 Steadiness 7
2.2.3.4 Liniennachfahren 8
2.2.3.5 Schnelles Klopfen 8
2.2.3.6 Umstecken kurzer Sifte 8
2.2.4 Unterstift-Beidhandkoordination 8
2.2.5 Flimmer-Verschmelzungsfrequenz 9
2.2.6 Wiener Reaktionsgerät (RG) 9
2.2.6.1 RG-L 9
2.2.6.2 RG-T 9
2.2.6.3 RG-K und RG-KF 9
2.2.7 Zahlen-Symbol-Test 10
2.2.8 Revisionstest 10
2.2.9 d2-Test 10
2.2.10 Zahlen-Verbindungs-Test 10
2.2.11 Stroop-Interferenz-Test 11
2.2.12 Zahlentafel 11
2.2.13 Wiener Determinationsgerät 11
2.3 Bestimmung des Cimetidin-Spiegels 13
2.3.1 Probenbehandlung 13
2.3.2 Probenaufbereitung 13
2.3.2.1 Verwendete Chemikalien 13
2.3.2.2 Standardlösungen 14
2.3.2.3 Eichkurven und Kontrollen 14

2.3.2.4 Extraktion 14
2.3.2.5 Chromatographie 15
2.3.2.6 Berechnung der Cimetidinkonzentration 15
2.4 Statistische Methoden 16
2.4.1 t-Test 16
2.4.2 Cross-over-Design 16
3. ERGEBNISSE 17
3.1 Ergebnisse der Psychometrie 17
3.1.1 EWL-N 17
3.1,2 Beschwerdeliste 17
3.1.3 MLS 24
3.1.4 Unterstift-Beidhand-Koordination 24
3.1.5 Flimmerverschmelzungsfrequenz 24
3.1.6 Wiener Reaktionsgerät 24
3.1.7 Zahlen-Symbol-Test 37
3.1.8 Revisionstest 37
3.1.9 d2-Test 37
3.1.10 Zahlen-Verbindungs-Test 37
3.1.11 Stroop-Interferenz-Test 37
3.1.12 Zahlentafel 47
3.1.13 Wienr Dterminationsgerät 47
3.2 Ergebnisse der Cimetidinbestimmung 52
3.2.1 Kontrollen 52
3.2.2 Gruppe 1 52
3.2.3 Gruppe 2 52
3.2.4 Gruppe 1 und 2 52
3.2.5 Genauigkeit der Methode 54
3.3 Subjektives Befinden 54
3.4 Statistische Resultate 55
3.4.1 Ergebnisse der t-Teste 55
3.4.1.1 Gruppe 1 55
3.4.1.2 Gruppe 2 55
3.4.1.3 Lerneffekt 55
3.4.2 Cross-over-design 56

4. DISKUSSION 58
4.1 Diskussion der Methoden 58
4.1.1 Psychometrie 58
4.1.2 Bestimmung des Cimetidin-Spiegels 58
4.1.3 Statistische Methoden 58
4.2 Diskussion der Ergebnisse 59
4.2.1 Psychometrie-Ergebnisse 59
4.2.1.1 Subjektives Befinden 60
4.2.2 Cimetidin-Serumspiegel 60
5. ZUSAMMENFASSUNG 62
6. LITERATURLISTE 63

1. EINLEITUNG

Cimetidin, ein selektiver H2-Rezeptorenblocker, ist seit 1977 im Handel. Es zeigte sich effizient in der Behandlung von Ulcus duodeni, gastrischer Hypersekretion und Ulcus ventriculi (Babb, 1980). Außerdem wurde es eingesetzt bei gastrointestinaler Blutung, Ösophagitis, Zollinger-Ellison-Syndrom, Malabsorption, Stress-Ulcera, Hyperparathyreoidismus, Mastozytose, metabolischer Alkalose und diversen Hautkrankheiten (Koren, Callaway et al., 1981).
Nachdem bei Einführung des Präparates keine wesentlichen Nebenwirkungen angegeben wurden, stellte sich im Lauf der Zeit heraus, daß Cimetidin eine Reihe von unerwünschten Nebeneffekten hat. Dazu gehören endokrinologische Nebenwirkungen wie Impotenz, Gynäkomastie und erhöhter Prolaktinspiegel; Wirkungen auf das hämatopoetische System, unter anderen Granulozytopenie und Thrombopenie; außerdem kam es zu cholestatischer Hepatitis, Ileus und schweren Diarrhoen (Haas und Collins, 1980).
In inzwischen weit über hundert berichteten Fällen kam es auch zu psychiatrischen und neurologischen Nebenwirkungen.
Dabei trat häufig Verwirrtheit auf (Delaney und Rawley, 1977; Graham, 1979; Schentag et al., 1979; Wood et al., 1978; Barnhart und Bowden, 1979); Lethargie und herabgesetzte Reaktion (Menzies-Gow, 1977; McMillen et al., 1978; Basavarju et al., 1980; Thompson und Lilly, 1979; Mogelnicki et al., 1979); Agitiertheit und Aggressivität (Nelson, 1977; Schentag et al., 1980; Caspi und Vorek, 1980); depressive Reaktionen (Rusell und Lopez, 1980; Crowder und Pate, 1980; Johnson und Bailey, 1979;

Jefferson, 1979); Desorientiertheit (Nelson, 1977; Arneson, 1979; Barnhart und Bowen, 1979); optische und akustische Halluzinationen (Adler et al., 1980; Arneson, 1979; Agarwal, 1978; Schentag et al., 1980; Nouel et al., 1980); paranoide Reaktionen (Kimelblatt et al., 1980; Kinnell und Webb, 1979); Benommenheit und komatöse Bilder (Haas und Collins, 1980; McMillen et al., 1978; Basavarju et al., 1980); muskuläre Zuckungen und epileptische Anfälle (Haas und Collins, 1980; Schentag, 1980); motorische Neuropathie (Walls et al., 1980); Tremor (Bateman et al., 1981); Pupillendifferenz und positiver Babinski-Reflex (McMillen et al., 1978).

Diese Phänomene traten insbesondere bei multimorbiden Patienten auf, vor allem, wenn Leber- und Nierenfunktion beeinträchtigt waren. Dabei wird der Nierenfunktion ein besonderer Stellenwert zuerkannt, da Cimetidin unverstoffwechselt über die Nieren ausgeschieden wird (Schentag et al., 1979; Berg und Schentag, 1979; Basavarju et al., 1980).

Außerdem treten die aufgeführten Nebenwirkungen bevorzugt in höherem Alter auf (Schentag et al., 1979; Basavarju et al., 1980; Haas und Collins, 1980).

Bei der Fülle der möglichen psychischen und neurologischen Nebenwirkungen lag es nahe, die Wirkung von Cimetidin auf gesunde Versuchspersonen in dieser Hinsicht zu überprüfen.

Borrow et al. (1981) testeten die Wirkung von Cimetidin auf den Schlaf von zehn gesunden Versuchspersonen mit Hilfe von EEG und EMG. Bis auf eine geringe, aber signifikante Verringerung des REM-Schlafes fanden sie keine Veränderung. Dieser Verkürzung des REM-Schlafes maßen sie keine Bedeutung zu.

Nuotto und Manila (1979) untersuchten zwölf gesunde

Studenten mit Hilfe von psychometrischen Verfahren, darunter Reaktionsmessung, Flimmerverschmelzungsfre - quenz, Romberg-Test und alternativen Befindlichkeits - urteilen. Sie fanden eher positive Ergebnisse; unter Cimetidin nahmen die Körperschwankungen ab, die Flim - merverschmelzungsfrequenz nahm zu. Die Versuchspersonen fühlten sich nach Cimetidin-Einnahme eher fröhlich und freundlich, allerdings auch nervöser und gelangweilt. Im Gegensatz zu einem Teil dieser Resultate fanden Brynskov et al. (1980) einen signifikanten Anstieg der Körperschwankungen im Romberg-Test nach Cimetidin. Paazian et al. (1980) registrierten einen leichten Anstieg der vestibularen Aktivität im ENG bei gesunden und traumatisierten Personen nach Cimetidin.
Da Cimetidin die Blut-Hirn-Schranke beim Menschen passiert (Berg und Schentag, 1979), ist eine direkte cerebrale Wirkung durchaus denkbar. Verschiedentlich wurde eine Wirkung auf die Hirndurchblutung erwogen, die aber von Cook et al. (1979) nicht nachgewiesen werden konnte. Ob ein direkter Antagonismus gegenüber dem möglichen Neurotransmitter Histamin im menschlichen Hirn besteht, und/oder ob ein anticholinergischer Effekt ursächlich sein könnte, ist nicht hinreichend untersucht (Schentag et al., 1979; Barnhart und Bowden, 1979; Mogelnicki et al., 1979).
Jedenfalls wurden erhebliche Cimetidin-Konzentrationen in den motorischen und visuellen kortikalen Feldern sowie im Hypothalamus und den Basalganglien gefunden (Berg und Schentag, 1979).
Ziel dieser Untersuchung war es, mit Verfahren, die großenteils auch zur Prüfung der Führerscheintauglich - keit verwendet werden (Hamster et al., 1977), psychi - sche und psychomotorische Einflüsse von Cimetidin auf gesunde Versuchspersonen zu untersuchen.

2. MATERIAL UND METHODEN

Mit dreizehn psychometrischen Verfahren wurden zehn gesunde Versuchspersonen vor und nach oraler Einnahme von Cimetidin bzw. Placebo getestet. Die Cimetidin - Serum-Spiegel wurden hochdruck-flüssigkeitschromato - graphisch bestimmt.

2.1 Versuchsanordnung und Einnahmemodus

Es wurden zehn gesunde Versuchspersonen getestet, davon fünf Männer und fünf Frauen. Das Alter lag zwischen 21 und 42 Jahren, das Durchschnittsalter be - trug 26 Jahre. Das durchschnittliche Körpergewicht war 65 kg (51 bis 82 kg).
Bei den getesteten Personen bestanden keine erkennbaren Erkrankungen.
Die verabreichte Cimetidindosis betrug 1g pro Person und Tag, in der Aufteilung 200-200-200-400mg, wie es der Empfehlung der Herstellerfirma entspricht.
Der Einnahmezeitraum betrug für Cimetidin beziehungs - weise Placebo jeweils eine Woche. Die Psychometrie wurde am Abend des siebten Tages, etwa eine Stunde nach Einnahme der letzten Dosis, durchgeführt. Die Versuchspersonen wurden viermal im Abstand je einer Woche psychometriert: Zu Beginn; nach der ersten Ein - nahmeperiode; nach einer Woche Pause und nach der zwei- ten Einnahmeperiode.
Jeweils vor der Psychometrie erfolgte die Blutabnahme.
Die Versuchspersonen hatten Anweisung, in den 72 Stun - den vor der Psychometrie keine psychotropen Drogen einzunehmen.

Die Versuche wurden im Doppel-Blind-Verfahren durchgeführt. Von der Herstellerfirma wurden zwei Serien von Tablettenrationen für die beiden Einnahmeperioden zur Verfügung gestellt. Der Schlüssel für die Verum/Placebo-Verteilung wurde dem Versuchsleiter erst nach Auswertung und Bestimmung der Cimetidin-Spiegel bekanntgegeben. Dabei zeigte sich, daß in der ersten Einnahmeperiode vier, in der zweiten sechs Versuchspersonen Verum erhalten hatten. Im folgenden bezieht sich "Versuchstag" stets auf die Psychometrie-Tage (1 bis 4).

2.2 Psychometrieverfahren

Es kamen dreizehn verschiedene Methoden zur Anwendung, die die Bereiche Befindlichkeit, Vigilanz, Reaktionsgeschwindigkeit, Koordination, Konzentration und Feinmotorik abdecken (siehe Tabelle 1). Ein Großteil dieser Verfahren wird auch zur Prüfung der Fahrtauglichkeit herangezogen (Hamster et al., 1977).

2.2.1 Eigenschaftswörterliste (EWL-N; Janke und Debus, 1978).

Hierbei handelt es sich um einen mehrdimensionalen Fragebogen mit 161 Befindlichkeitsurteilen in Form von Adjektiven, die vom Probanden möglichst spontan bejaht respektive verneint werden sollen. Folgende 15 Unterskalen werden ausgewertet:
1.: Aktiviertheit (EWL-A); 2.: Konzentriertheit (EWL-B); 3.: Desaktiviertheit (EWL-C); 4.: Müdigkeit (EWL-D); 5.: Benommenheit (EWL-E); 6.: Extravertiertheit (EWL-F); 7.: Introvertiertheit (EWL-G); 8.: Selbstsicherheit (EWL-H); 9.: Stimmung (EWL-I); 10.: Erregtheit (EWL-J);

Tabelle 1: Verwendete Psychometrie-Verfahren

1. Eigenschaftswörterliste
2. Beschwerdeliste
3. Motorische Leistungsserie
4. Unterstift-Beidhandkoordination
5. Flimmer-Verschmelzungsfrequenz
6. Wiener Reaktionsgerät
7. Zahlen-Symbol-Test
8. Revisions-Test
9. d2-Test
10. Zahlen-Verbindungs-Test
11. Stroop-Interferenz-Test
12. Zahlentafel
13. Wiener Detrminationsgerät

11.: Empfindlichkeit (EWL-K); 12.: Ärger (EWL-L); 13.: Ängstlichkeit (EWL-M); 14.: Deprimiertheit (EWL-N); 15.: Verträumtheit (EWL-O).

2.2.2 Beschwerdeliste (BL; Zerssen und Koeller, 1976)

Hier liegt dem Probanden ein Fragebogen vor, in dem nach 48 unangenehmen vegetativen, psychischen oder körperlichen Erscheinungen gefragt wird. Die jeweilige Stärke der Empfindung kann mit Werten von 0 (nicht vorhanden) bis 3 (stark vorhanden) angegeben werden; die Punkte werden dann zu Beschwerdeziffern addiert und ausgewertet.

2.2.3 Motorische Leistungsserie (MLS; Schoppe, 1974)

In dieser Versuchsreihe werden mit qualitativen und quantitativen Verfahren Koordination und Feinmotorik geprüft. Folgende Untertests wurden verwendet:

2.2.3.1 Umstecken langer Stifte (UL)
Lange Metallstifte müssen aus einem Reservoir in eine Lochreihe umgesteckt werden. Die benötigte Zeit ist Meßgröße.

2.2.3.2 Zielen (AIM)
Mit einem Stift müssen eine Anzahl kleiner runder Metallplatten möglichst schnell der Reihe nach berührt werden. Ausgewertet wird die Anzahl der Fehltreffer (AIM-F) sowie der Treffer (AIM-T); die Dauer der falschen (AIM-FD) und der richtigen (AIM-TD) Berührungen.

2.2.3.3 Steadiness (STE)
Ein Metallstift muß in einem engen Loch ruhig gehalten

werden, ohne die Wände zu berühren. Ausgewertet wird die Anzahl der Wandberührungen (STE-F) in einem bestimmten Zeitraum sowie die Dauer dieser Fehler (STE-FD).

2.2.3.4 Liniennachfahren (LNF)
Mit einem Metallstift muß einer verwinkelten Metallrinne entlanggefahren werden. Ausgewertet wird der Zeitverbrauch für die Strecke (LNF-D), die Anzahl der Wandberührungen (LNF-F) sowie die Dauer dieser Fehler (LNF-FD).

2.2.3.5 Schnelles Klopfen (TAP)
In einem bestimmten Zeitraum muß möglichst oft mit einem Metallstift auf eine Kontaktplatte geklopft werden. Ausgewertet wird die Anzahl der Berührungen.

2.2.3.6 Umstecken kurzer Stifte (UK)
Kurze Stifte mit Köpfchen müssen möglichst schnell aus einem Vorrat in enge Löcher umgesteckt werden. Im Unterschied zu 2.2.3.1 sind sie schwer zu greifen. Ausgewertet wird die Zeit, die für die Gesamtmenge gebraucht wird.

2.2.4 Tübinger Unterstift-Beidhandkoordination (USB; Hamster et al., 1979)

Bei diesem Versuch muß eine Metallplatte, auf der ein verwinkelter Strich angebracht ist, unter einem Kontaktstift so entlang geführt werden, daß der Stift stets nur den Strich, nicht aber die umgebende Platte berührt. Ausgewertet wird die Anzahl der Abweichungen (USB-FD) und die Gesamtdauer, die für das Nachfahren des Striches benötigt wird (USB-GD).

2.2.5 Flimmerverschmelzungsfrequenz (FVF; Bracken, 1953)

In jeweils aufsteigender und absteigender Richtung werden den Versuchspersonen Lichtsignale mit wechseln - den Frequenzen angeboten; von unten beginnend bei 300nm, von oben bei 500nm, die Einzelschritte betragen 10nm. Ausgewertet wird der Mittelwert der Frequenzen, bei denen die Versuchsperson den Übergang vom Flimmern zum konstanten Licht beziehungsweise umgekehrt angibt.

2.2.6 Wiener Reaktionsgerät (RG; Hamster, 1982)

Hier wird die Reaktionsfähigkeit getestet. Der Ver - suchsperson wird ein Ton, ein weißes Licht und ein rotes Licht in wechselnder Reihenfolge angeboten. Auf jeweils nur einen Reiz beziehungsweise eine Reiz - kombination soll mit Tastendruck reagiert werden.

2.2.6.1 Die Reaktion soll und darf nur auf weißes Licht erfolgen. Ausgewertet wird die durchschnittliche Reaktionszeit (RG-L).

2.2.6.2 Die Reaktion soll und darf nur auf den Ton erfolgen. Die durchschnittliche Reaktionszeit wird ausgewertet (RG-T).

2.2.6.3 Die Kombination von Ton und weißem Licht muß beantwortet werden. Ausgewertet wird die Anzahl fal - scher Reaktionen (RGK-F) sowie die durchschnittliche Reaktionszeit (RGK).

2.2.7 Zahlen-Symbol-Test (ZST; Wechsler, 1964)

Bei diesem Test wird die visuell-motorische Koordination und die Merkfähigkeit geprüft. Im Vorspann sind den Zahlen 1 bis 9 jeweils Symbole zugeordnet, die im Test unter einer Reihe von Zahlen entsprechend eingetragen werden müssen. Ausgewertet wird die Anzahl von Zahlen, die richtig mit dem ihnen zugehörigen Symbol versehen worden sind.

2.2.8 Revisionstest (RT; Marschner, 1976)

Mehrere Reihen einfacher Additionen sollen unter Zeitdruck auf ihre Richtigkeit überprüft werden; die falschen Additionen müssen durchgestrichen werden. Ausgewertet wird die Gesamtzahl der überprüften Rechnungen (RT-GZ) sowie die Fehler in Prozent (RT-FPROZ).

2.2.9 d2-Test (DT; Brickenkamp, 1962)

Hierbei muß eine Anzahl von Symbolen (bestehend aus den Buchstaben d und p mit bis zu zwei Strichen ober- und/oder unterhalb) unter Zeitdruck durchgesehen und dabei bestimmte Symbole angestrichen werden. Ausgewertet wird die Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen (DT-GZ) sowie die dabei unterlaufenen Fehler in Prozent (DT-FPROZ).

2.2.10 Zahlen-Verbindungstest (ZVT; Oswald und Roth, 1980)

Auf vier Vorlagen mit wechselnd angeordneten Zahlen müssen die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge mit Bleistiftstrichen verbunden werden. Ausgewertet wird

die in einem bestimmten Zeitraum erreichte Endzahl.

2.2.11 Stroop-Interferenztest (STR; Stroop, 1935)

Hierbei muß im ersten Teil eine Anzahl von Farbpunkten möglichst schnell mit dem zugehörigen Farbnamen benannt werden. Die benötigte Zeit und die Fehlerzahl werden notiert.
Im zweiten Teil müssen Farbnamen (rot, grün etc.), die in jeweils anderer Farbe geschrieben sind, mit der Schriftfarbe benannt werden. Auch hier wird Zeitbedarf und Fehlerzahl vermerkt.
Zur Auswertung werden die Zeiten subtrahiert und die Fehler addiert (STR-DIFF und STR-FZ).

2.2.12 Zahlentafel (Schlechtinger, 1957)

Unregelmäßig auf einer Tafel verteilte Zahlen, die in verschiedenen Größen geschrieben sind, müssen mit einem Zeigestock aufgesucht und benannt werden. Die jeweils von Zahl zu Zahl benötigten Zeiten werden registriert und die Summe ausgewertet.

2.2.13 Wiener Determinationsgerät (DG; Klebelsberg, 1960)

Es handelt sich um einen Apparat, an dem mehrere verschiedenfarbige Lichter aufleuchten sowie zwei Töne erklingen können. Auf jedes Licht und jeden Ton muß mit Druck auf eine zugeordnete Taste (einschließlich zwei Fußtasten) reagiert werden.

Die Geschwindigkeit der Reizabfolge kann von 15 (sehr langsam) bis 1 (sehr schnell) variiert werden.
Der Versuch wurde mit den Geschwindigkeitskonstanten 10, 6 und 7 durchgeführt. Ausgewertet wurden jeweils die richtigen (DG-10-RR, DG-6-RR, DG-7-RR), die ver - späteten (DG-10-VR, DG-6-VR, DG-7-VR) und die falschen Reaktionen (DG-10-FR,DG-6-FR, DG-7-FR).

2.3 Bestimmung des Cimetidinspiegels

2.3.1 Probenbehandlung

Es wurden jeweils 20ml Venenblut abgenommen und unmittelbar nach der Psychometrie zentrifugiert. Das Serum wurde dann bei -20°C eingefroren. Die Seren der Versuchspersonen 1 bis 5 wurden nach Abschluß der Versuche untersucht, die Seren der Versuchspersonen 6 bis 10 konnten aus technischen Gründen erst ein Jahr später analysiert werden.

2.3.2 Probenaufbereitung

(Bodemar et al., 1979; Randolph et al., 1977)

2.3.2.1 Verwendete Chemikalien

Cimetidin	SKF
Metiamid	SKF
Natriumcarbonat	Merck Nr. 6392
Natriumhydrogencarbonat	Merck Nr. 6329
1-Octanol	Merck Nr. 820931
0.02 N HCl	
Acetonitril	Merck Nr. 30
Kaliumcarbonat	Merck Nr. 4928
Ammoniaklösung 25%	Merck Nr. 5432
Methanol	Merck Nr. 6007

2.3.2.2 Standardlösungen

Metiamid/Aqua dest. 2mg/100ml
Cimetidin/Aqua dest. 1mg/100ml
Carbonatpuffer:
1.06g Na_2CO_3+ 7.56g $NaHCO_3$ in 1l Aqua dest.

2.3.2.3 Eichkurven und Kontrollen

Es wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt. In beiden Bestimmungsserien wurden Eichseren mit Cimetidin-Konzentrationen von 0.1 bis 3ug/ml mitgemessen. Bei allen Versuchspersonen wurden Leerwerte bestimmt. Für die zweite Bestimmungsserie (VP 6-10) wurde wegen des zeitbedingten Abfalls der Cimetidin-Konzentration mit Hilfe von mitgeführten Kontrollseren ein Korrekturfaktor von 3.1 ermittelt.
Als interner Standard wurde Metiamid verwendet, das bei der ersten Bestimmungsserie in einer Konzentration von 1ug/ml, bei der zweiten von 2ug/ml den Proben zugegeben wurde.

2.3.2.4 Extraktion

Die Extraktion erfolgte mit dem gering modifizierten Verfahren von Bodemar et al. (1979).
1ml Serum wurde zunächst mit 50 bzw. 100ul der Metiamid-Standardlösung versetzt. Dann wurden 1ml Carbonatpuffer und 3ml Oktanol hinzugefügt. Anschließend wurde 30 sec am Vortexmischer geschüttelt und 15 min bei 4000 rpm zentrifugiert. War die Phasentrennung nicht ausreichend, wurder beide Vorgänge wiederholt.
Von der obenliegenden Oktanolphase wurden 2.5ml mit einer Pasteurpipette abgenommen, in ein neues Reagenz-

glas gegeben und mit 2ml 0.02 N HCl versetzt. Anschließend wurde wie oben geschüttelt und zentrifugiert. Nun wurden von der untenliegenden HCl-Phase 1.5ml mit der Pasteurpipette in ein neues Reagenzglas überführt, mit 0.5ml Acetonitril versetzt und mit ca. 2.8g K_2CO_3 ausgesalzen. Dann wurde noch einmal 20 sec am Vortexmischer geschüttelt und die Proben 10 min bei $4^{o}C$ kaltgestellt, schließlich wiederum 15 min bei 4000 rpm zentrifugiert. Von der oben befindlichen Acetonitrilphase wurden 0.3ml zur Chromatographie abgenommen.

2.3.2.5 Chromatographie

Als Gerät diente für die erste Bestimmungsserie ein Hewlett-Packard 1080 HPLC-Gerät, für die zweite Serie ein Spectraphysics 8000.
Die mobile Phase bestand aus Acetonitril, Methanol, Wasser und 25%iger Ammoniaklösung im Verhältnis 1000: 60:20:5.
Als Säule diente eine LiChroSorb SI 100-5um von Merck. Gemessen wurde bei einer Wellenlänge von 228 nm und einem Flow von 1ml/min.

2.3.2.6 Berechnung der Cimetidinkonzentration

Die Fläche unter dem Cimetidin-Peak wurde durch die Fläche unter dem Metiamid-Peak geteilt und mit dem erhaltenen Wert die Cimetidin-Konzentration aus der Eichgeraden errechnet.

2.4 Statistische Methoden

Folgende statistischen Verfahren wurden verwandt:

2.4.1 t-Test

Sämtliche Daten wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben ausgewertet.

2.4.2 Cross-over-design nach Schneider (1980)

Diejenigen Meßwert-Gruppen, die im t-Test signifikante Differenzen ergeben hatten, wurden weiter mit dem Cross-over-design ausgewertet.

3. ERGEBNISSE

3.1 Ergebnisse der Psychometrie

Die Psychometrie-Ergebnisse werden tabellarisch aufgeführt. Gruppe 1 umfaßt diejenigen Versuchspersonen (1,2,3,4,7 und 9), die am vierten Psychometrie-Tag unter Cimetidin standen, Gruppe 2 diejenigen (Versuchspersonen 5,6,8 und 10), die Cimetidin vor dem zweiten Versuchstag erhalten hatten.

3.1.1 EWL-N

Tabelle 2 gibt die Ergebnisse der Gruppe 1 bei der Eigenschaftswörterliste (EWL-N) an. EWL-A bis EWL-O sind die Subskalen, Nmax gibt die Anzahl der in der jeweiligen Subskala angebotenen Eigenschaftswörter an (siehe auch Abbildung 1).
Tabelle 3 gibt entsprechend die Ergebnisse der Gruppe 2 wieder (siehe auch Abbildung 2).

3.1.2 Beschwerdeliste (BL)

Tabelle 4 gibt die durchschnittliche Anzahl der angegebenen Beschwerdepunkte an, für Gruppe 1 und 2 getrennt (siehe auch Abbildung 3).

Tabelle 2: Ergebnisse der EWL-N, Gruppe 1

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
EWL-A	9.2	10.67	9.5	10.17
(Nmax=19)	(s=5.9)	(s=7.74)	(s=7.61)	(s=6.76)
EWL-B	3.3	3.7	3.2	3.3
(Nmax=6)	(s=2.0)	(s=2.2)	(s=2.6)	(s=2.2)
EWL-C	1.7	1.8	1.0	1.3
(Nmax=16)	(s=2.6)	(s=4.5)	(s=0.9)	(s=2.3)
EWL-D	2.2	1.3	0.8	1.3
(Nmax=7)	(s=2.9)	(s=2.2)	(s=7.5)	(s=2.0)
EWL-E	0.7	0.0	0.5	0.2
(Nmax=9)	(s=1.2)	(s=0.0)	(s=0.8)	(s=0.4)
EWL-F	4.8	4.8	3.3	4.0
(Nmax=9)	(s=3.2)	(s=2.3)	(s=3.0)	(s=3.5)
EWL-G	0.8	0.7	0.5	0.6
(Nmax=8)	(s=1.2)	(s=1.6)	(s=0.8)	(s=1.6)
EWL-H	3.2	3.5	3.0	3.7
(Nmax=8)	(s=2.3)	(S=2.2)	(s=2.7)	(s=3.3)
EWL-I	6.3	5.8	6.3	7.8
(Nmax=16)	(s=5.7)	(s=6.3)	(s=5.7)	(s=5.3)
EWL-J	3.8	3.2	1.3	0.7
(Nmax=15)	(s=3.9)	(s=2.5)	(s=1.9)	(s=1.0)
EWL-K	1.2	0.5	0.7	0.5
(Nmax=4)	(s=1.6)	(s=0.5)	(s=0.8)	(s=0.5)
EWL-L	0.3	0.5	0.7	0.0
(Nmax=7)	(s=o.8)	(s=0.8)	(s=0.8)	(s=0.0)
EWL-M	0.3	0.0	0.0	0.2
(Nmax=7)	(s=0.8)	)s=0.0)	(s=0.0)	(s=0.4)
EWL-N	1.2	1.2	0.2	0.3
(Nmax=20)	(s=1.5)	(s=2.0)	(s=0.4)	(s=0.8)
EWL-O	1.2	0.7	0.7	0.5
(Nmax=10)	(s=1.6)	(s=0.8)	(s=1.0)	(s=0.8)

Abb. 1

EWL-N, Gruppe 1

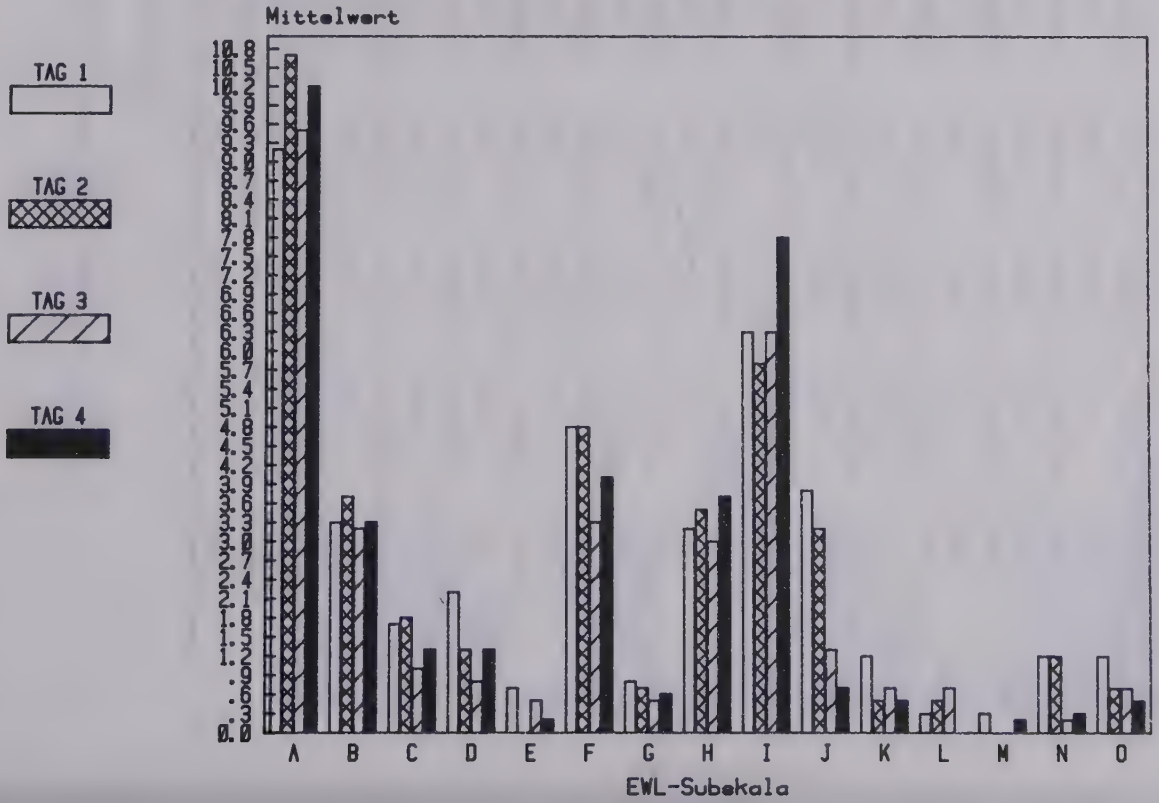


Tabelle 3: Ergebnisse der EWL-N, Gruppe 2

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
EWL-A	6.5	13.3	12.3	11.5
(Nmax=19)	(s=6.5)	(s=4.6)	(s=5.5)	(s=5.2)
EWL-B	3.0	3.5	3.8	4.5
(Nmax=6)	(s=2.9)	(s=2.4)	(s=2.9)	(s=1.9)
EWL-C	2.8	1.3	2.3	4.5
(Nmax=16)	(s=1.7)	(s=2.0)	(s=3.3)	(s=3.0)
EWL-D	1.8	2.0	2.5	2.3
(Nmax=7)	(s=1.5)	(s=1.4)	(s=2.4)	(s=1.0)
EWL-E	0.5	0.5	0.5	0.5
(Nmax=9)	(s=1.0)	(s=0.6)	(s=1.0)	(s=0.6)
EWL-F	3.8	4.5	6.0	6.3
(Nmax=9)	(s=1.7)	(s=2.6)	(s=2.7)	(s=1.5)
EWL-G	3.3	1.3	0.8	0.5
(Nmax=8)	(s=2.5)	(s=1.0)	(s=1.0)	(s=0.6)
EWL-H	2.3	5.3	4.0	5.8
(Nmax=8)	(s=2.1)	(s=1.5)	(s=3.2)	(s=2.6)
EWL-I	7.5	8.3	8.0	2.0
(Nmax=16)	(s=6.1)	(s=4.5)	(s=5.9)	(s=1.6)
EWL-J	2.3	4.0	4.0	2.0
(Nmax=15)	(s=0.5)	(s=4.8)	(s=4.9)	(s=1.6)
EWL-K	1.8	2.0	2.3	2.0
(Nmax=4)	(s=1.7)	(s=0.8)	(s=0.5)	(s=0.8)
EWL-L	0.5	1.3	0.8	0.5
(Nmax=7)	(s=0.6)	(s=1.5)	(s=1.0)	(s=0.6)
EWL-M	1.0	0.8	1.3	1.3
(Nmax=7)	(s=1.4)	(s=1.0)	(s=1.0)	(s=1.0)
EWL-N	0.8	0.5	1.3	1.5
(Nmax=20)	(s=1.0)	(s=1.0)	(s=1.9)	(s=0.6)
EWL-O	3.5	2.0	4.3	5.5
(Nmax=10)	(s=1.3)	(s=1.4)	(s=4.3)	(s=2.4)

Abb. 2

EWL-N, Gruppe 2

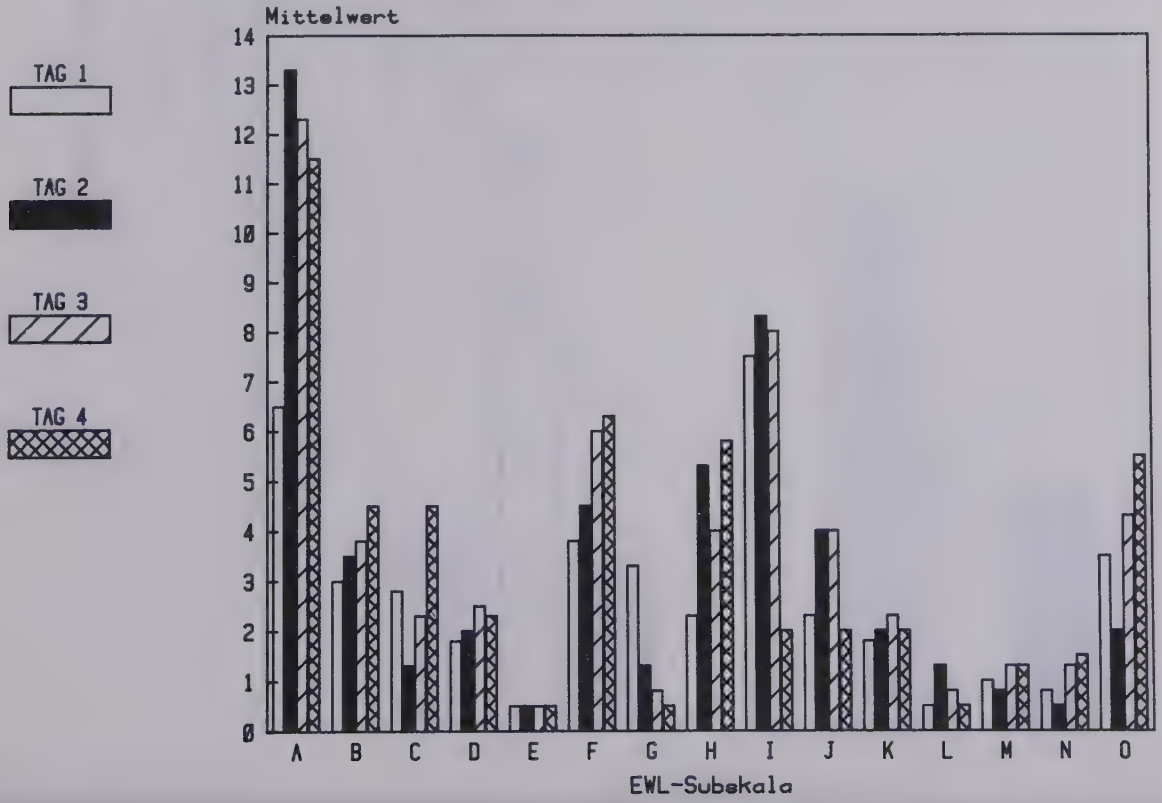


Tabelle 4: Ergebnisse der BL

a) Gruppe 1

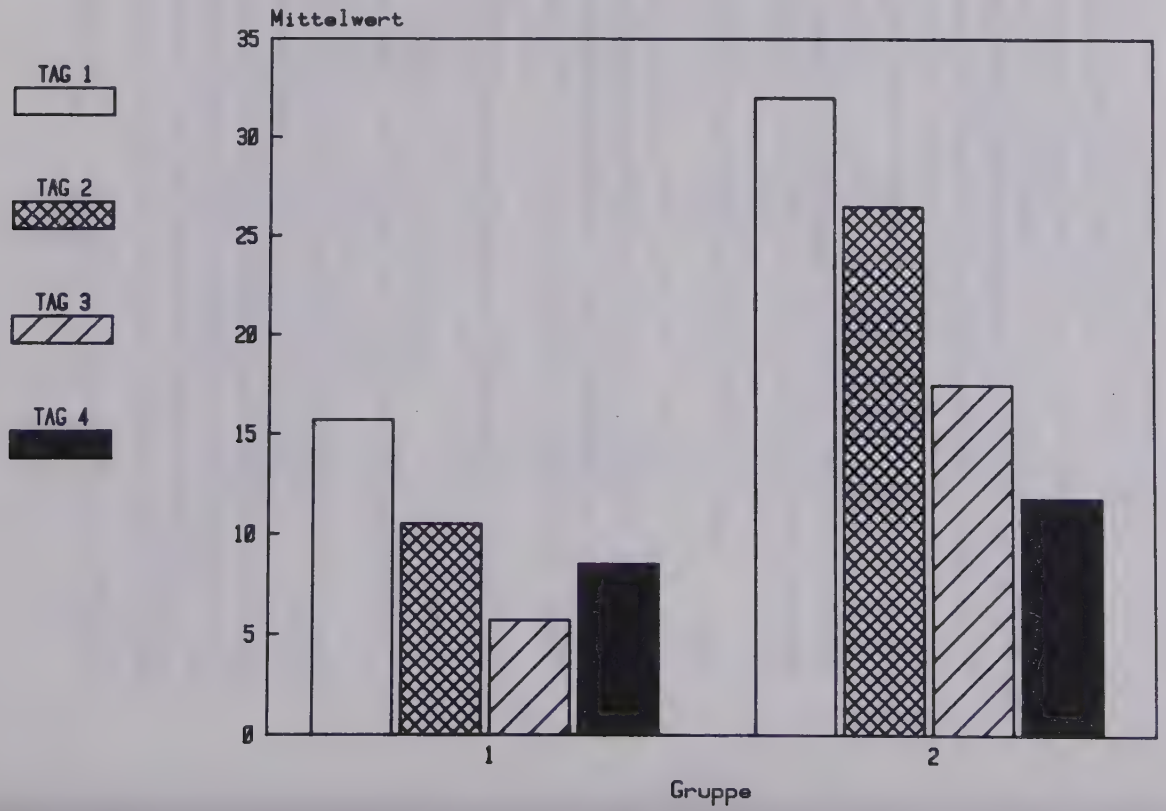
Psychometrie-Tag	1	2	3	4
	15.7 (s=10.3)	10.5 (s=5.0)	5.7 (s=5.9)	8.5 (s=6.5)

b) Gruppe 2

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
	32.0 (s=17.9)	26.5 (s=21.5)	17.5 (s=15.3)	11.8 (s=14.8)

Abb. 3

Beschwerdeliste



3.1.3 MLS

Tabelle 5 gibt die durchschnittlichen Ergebnisse der Gruppe 1 für die Motorische Leistungsserie an. Die Ergebnisse der Subskalen UL, AIM-FD, AIM-TD, STE-FD, LNF-FD, LNF-D und UK entsprechen Zeitangaben in Sekunden. (Siehe auch Abbildung 4)
Tabelle 6 gibt entsprechend die Ergebnisse der Gruppe 2 wieder (siehe Abbildung 5).
Die Werte der Skala TAP wurden in den Abbildungen im Maßstab 1:10 wiedergegeben.

3.1.4 Unterstift-Beidhand-Koordination (USB)

Tabelle 7 gibt die Ergebnisse der Unterstift -Beid - hand-Koordination an. Dabei entsprechen die Werte für USB-FD und USB-GD Zeiten in Sekunden. (Siehe auch Abbildung 6)

3.1.5 Flimmerverschmelzungsfrequenz (FVF)

Tabelle 8 gibt die durchschnittliche Verschmelzungs - frequenz in Nanometern an. (Siehe auch Abbildung 7)

3.1.6 Wiener Reaktionsgerät (RG)

Tabelle 9 gibt die durchschnittlichen Ergebnisse am Wiener Reaktionsgerät an. Die Werte von RG-L, RG-T und RG-K entsprechen Zeitangaben in Sekunden. (Siehe auch Abbildung 8 und 9; die Skala RG-KF wurde im Maßstab 1:10 abgebildet.)

Tabelle 5: Ergebnisse der MLS, Gruppe 1

Psychometrie - Tag	1	2	3	4
UL	34.3	34.2	34.3	33.7
	(s=33.4)	(s=32.5)	(s=24.8)	(s=41.5)
AIM-F	o.5	o.8	0.0	0.7
	(s=0.6)	(s=1.6)	(s=0.0)	(s=0.8)
AIM-T	20.0	19.5	20.0	19.5
	(s=0.0)	(s=1.2)	(s=0.0)	(s=0.5)
AIM-FD	0.0	0.3	0.2	0.2
	(s=0.0)	(s=0.5)	(s=0.4)	(s=0.4)
AIM-TD	6.4	6.0	5.8	5.8
	(s=1.05)	(s=0.55)	(s=0.35)	(s=0.5)
STE-F	5.0	5.3	4.2	4.0
	(s=5.9)	(s=4.5)	(s=4.3)	(s=6.5)
STE-FD	0.33	0.38	0.55	0.43
	(s=0.45)	(s=0.38)	(s=0.79)	(s=0.65)
LNF-F	12.8	14.2	12.5	12.7
	(s=7.5)	(s=7.1)	(s=5.2)	(s=5.8)
LNF-FD	0.87	1.02	0.85	0.85
	(s=0.56)	(s=0.79)	(s=0.61)	(s=0.68)
LNF-D	24.8	22.3	20.8	20.8
	(s=10.4)	(s=8.8)	(s=9.3)	(s=6.4)
TAP	213.7	209.3	211.0	216.0
	(s=15.4)	(s=11.4)	(s=11.5)	(s=15.9)
UK	36.3	38.2	35.8	35.3
	(s=3.4)	(s=5.4)	(s=3.4)	(s=5.2)

Abb. 4

Motorische Leistungsserie Gr. 1

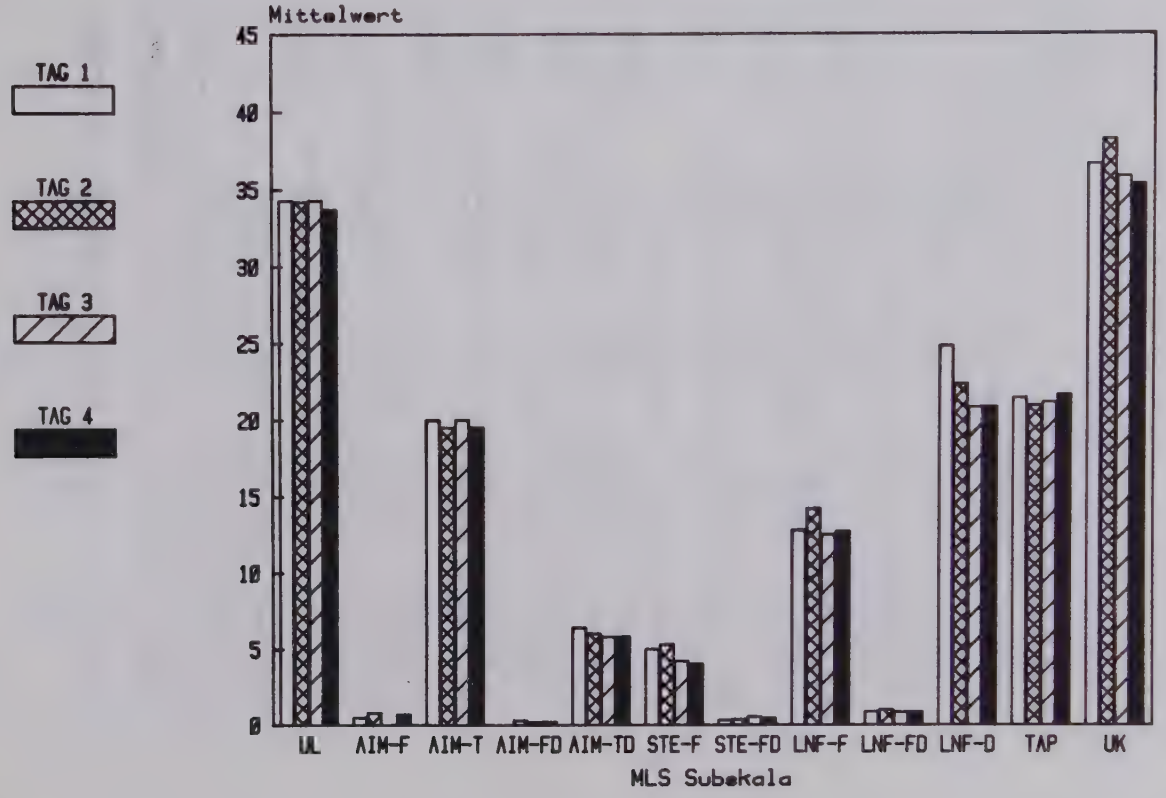


Tabelle 6: Ergebnisse der MLS, Gruppe 2

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
UL	34.3 (s=23.5)	32.6 (s=20.5)	31.2 (s=17.9)	31.2 (s=20.7)
AIM-F	0.8 (s=0.5)	0.0 (s=0.0)	1.0 (s=1.2)	0.5 (s=0.6)
AIM-T	19.8 (s=0.5)	20.0 (s=0.0)	19.5 (s=0.6)	20.0 (s=0.0)
AIM-FD	0.5 (s=0.6)	0.0 (s=0.0)	0.5 (s=0.6)	0.3 (s=0.5)
AIM-TD	7.6 (s=0.73)	6.9 (s=0.91)	6.8 (s=1.04)	6.4 (s=1.23)
STE-F	1.8 (s=1.7)	1.5 (s=1.9)	3.5 (s=3.4)	4.0 (s=4.2)
STE-FD	0.07 (s=0.09)	0.15 (s=0.24)	0.43 (s=0.39)	0.40 (s=0.42)
LNF-F	14.0 (s=2.2)	8.5 (s=3.0)	10.3 (s=5.9)	11.5 (s=4.4)
LNF-FD	1.23 (s=0.36)	0.73 (s=0.22)	0.78 (s=0.49)	0.68 (s=0.35)
LNF-D	39.9 (s=13.6)	31.5 (s=6.2)	44.8 (s=38.2)	39.9 (s=39.9)
TAP	211.5 (s=7.2)	207.5 (s=8.7)	204.3 (s=8.2)	211.8 (s=14.4)
UL	39.3 (s=13.7)	31.5 (s=6.1)	36.1 (s=2.9)	38.0 (s=2.9)

Abb. 5

Motorische Leistungsserie, Gr. 2

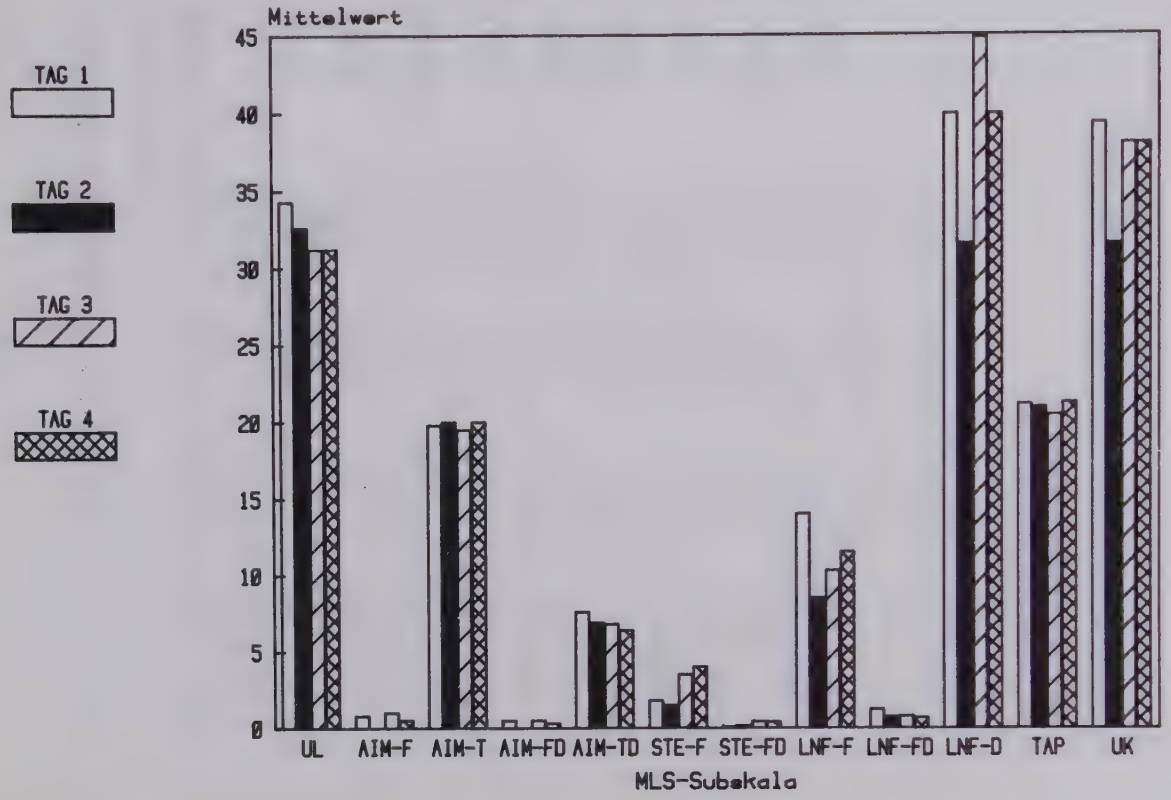


Tabelle 7: USB

a) Gruppe 1

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
USB-F	42.8 (s=10.5)	44.8 (s=12.5)	35.2 (s=12.8)	44.8 (s=16.9)
USB-FD	64.0 (s=19.3)	65.7 (s=21.3)	52.0 (s=20.0)	61.5 (s=22.7)
USB-GD	126.3 (s=64.2)	114.2 (s=46.0)	113.2 (s=38.4)	108.0 (s=43.0)

b) Gruppe 2

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
USB-F	43.0 (s=7.4)	48.3 (s=18.8)	44.8 (s=21.2)	39.5 (s=10.7)
USB-FD	68.5 (s=16.1)	81.5 (s=32.3)	69.3 (s=36.6)	60.8 (s=23.4)
USB-GD	184.8 (s=61.2)	186.8 (s=60.0)	178.3 (s=40.1)	134.5 (s=48.8)

Abb. 6

Unterstift-Beidhandkoordination

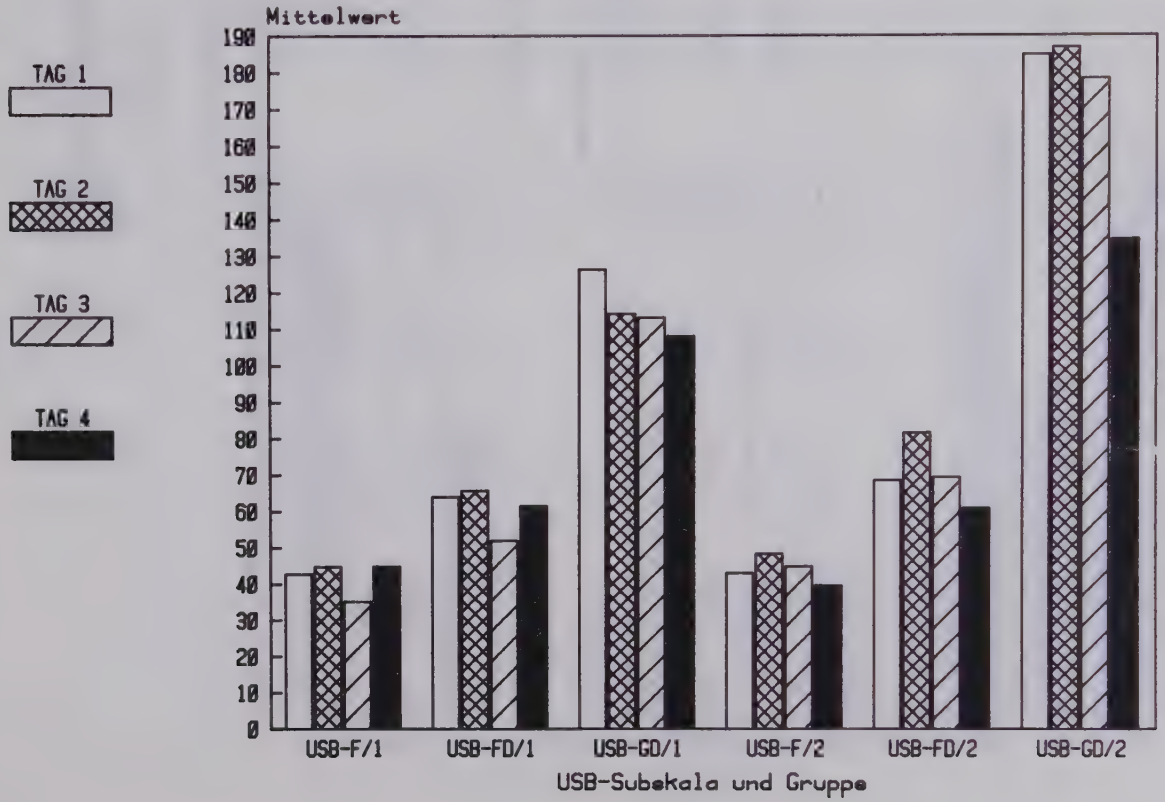


Tabelle 8: Flimmerverschmelzungsfrequenz

a) Gruppe 1

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
	48.5 (s=2.8)	48.5 (s=3.3)	49.0 (s=3.1)	49.4 (s=1.8)

b) Gruppe 2

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
	45.3 (s=3.2)	48.0 (s=2.7)	50.0 (s=3.5)	50.5 (s=3.2)

Abb. 7

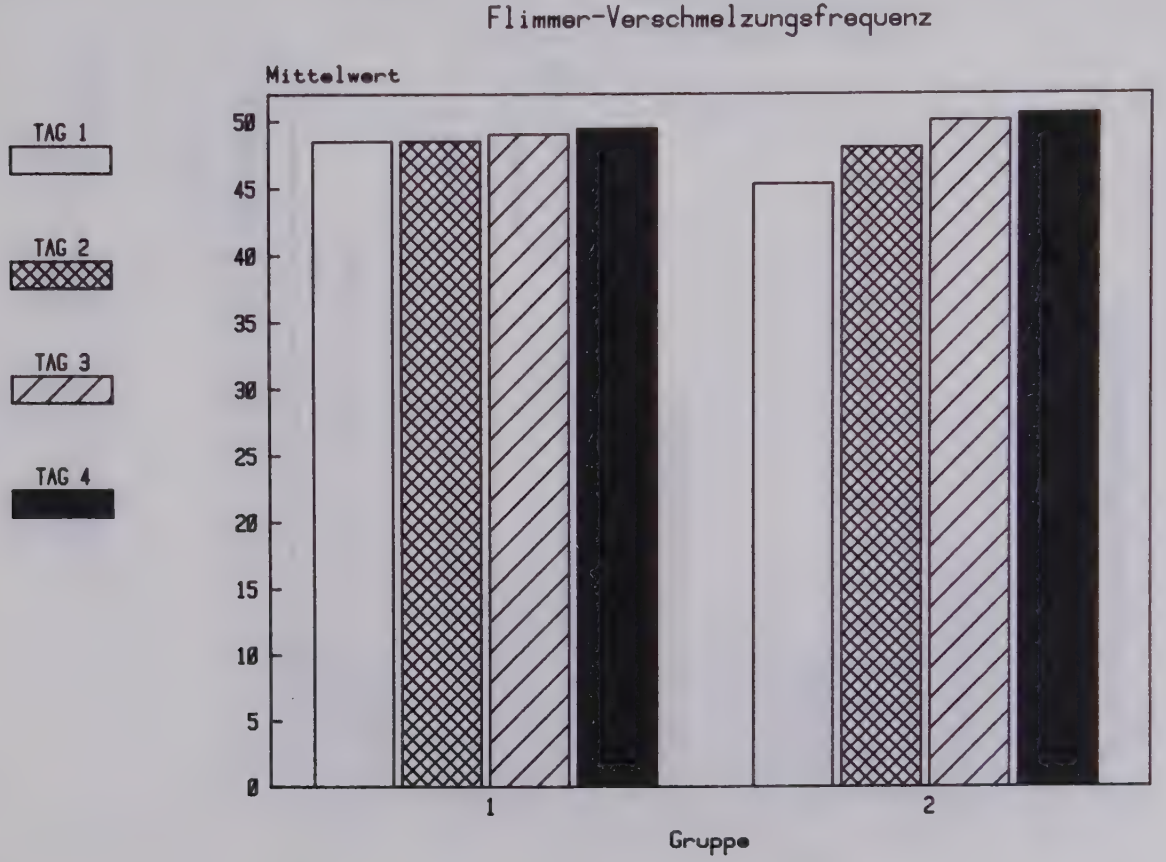

Flimmer-Verschmelzungsfrequenz
Mittelwert
TAG 1
TAG 2
TAG 3
TAG 4
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
1
2
Gruppe

Tabelle 9: Wiener Reaktionsgerät

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
a) Gruppe 1				
RG-L	0.25 (s=0.03)	0.25 (s=0.01)	0.24 (s=0.01)	0.25 (s=0.02)
RG-T	0.20 (s=0.01)	0.19 (s=0.02)	0.20 (s=0.02)	0.20 (s=0.02)
RG-K	0.38 (s=0.03)	0.37 (s=0.05)	0.34 (s=0.05)	0.33 (s=0.03)
RG-KF	3.5 (s=1.6)	2.2 (s=1.5)	2.0 (s=1.3)	1.3 (s=0.8)
b) Gruppe 2				
RG-L	0.22 (s=0.02)	0.24 (s=0.02)	0.25 (s=0.03)	0.24 (s=0.02)
RG-T	0.19 (s=0.01)	0.19 (s=0.01)	0.19 (s=0.01)	0.20 (s=0.03)
RG-K	0.35 (s=0.02)	0.33 (s=0.04)	0.34 (s=0.05)	0.30 (s=0.04)
RG-KF	2.5 (s=1.9)	2.0 (s=0.0)	3.0 (s=1.4)	2.0 (s=0.8)

Abb. 8

Wiener Reaktionsgeraet, Gruppe 1

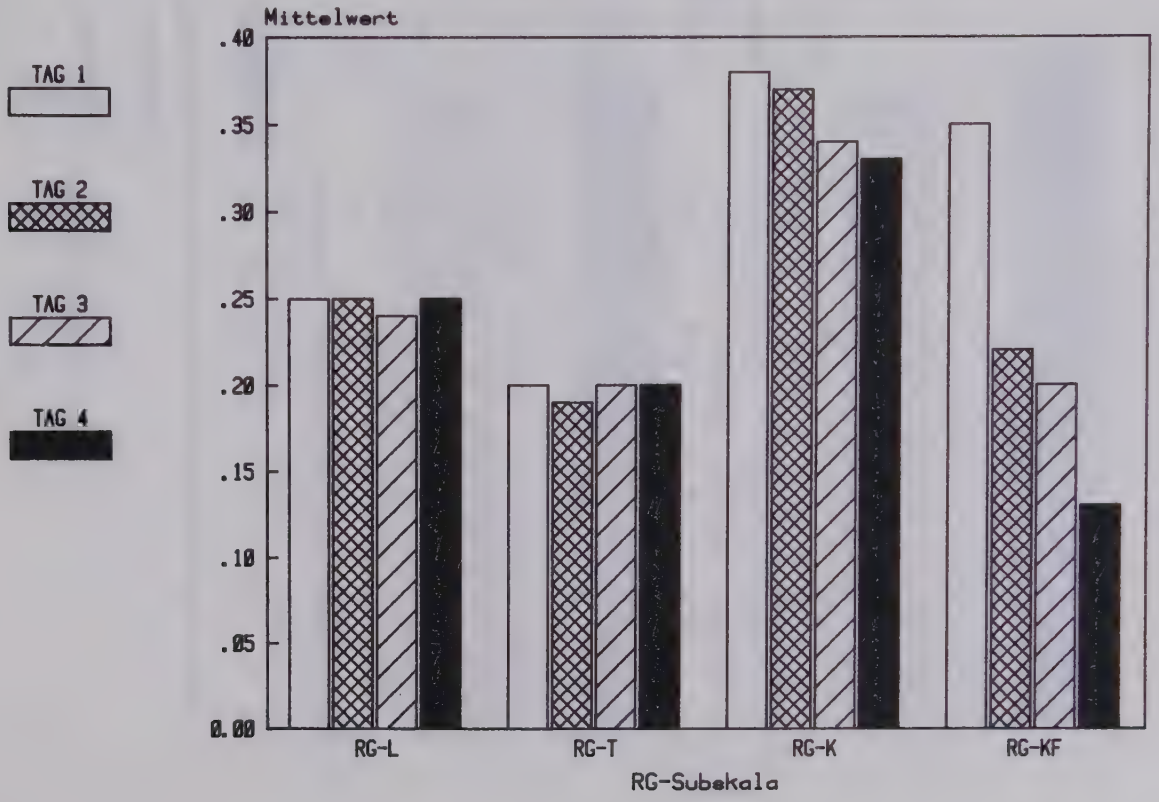
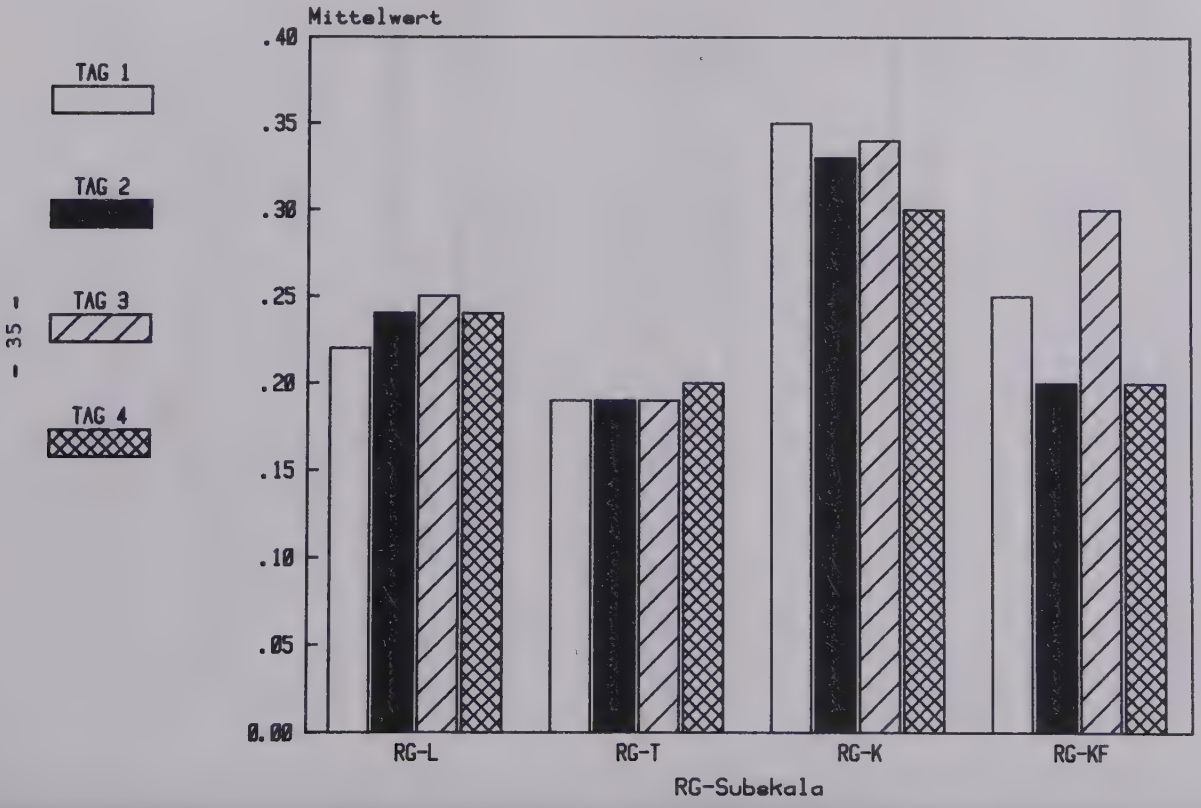


Abb. 9

Wiener Reaktionsgeraet, Gruppe 2



3.1.7 Zahlen-Symbol-Test (ZST)

Tabelle 10 gibt die Ergebnisse des Zahlen-Symbol-Testes wieder. (Siehe auch Abbildung 10)

3.1.8 Revisionstest (RT)

Tabelle 11 gibt die Ergebnisse des Revisionstestes wieder (siehe auch Abbildung 11).
Die Werte der Skala RT-FPROZ werden in der Abbildung im Maßstab 100:1 gezeigt.

3.1.9 d2-Test (DT)

In Tabelle 12 werden die Resultate des d2-Testes wiedergegeben. (Siehe auch Abbildung 12; die Werte der Skala DT-FPROZ werden im Maßstab 100:1 gezeigt)

3.1.10 Zahlenverbindungs-Test (ZVT)

Die durchschnittlichen Ergebnisse des Zahlenverbin - dungs-Testes gibt Tabelle 13 an (siehe auch Abbildung 13).

3.1.11 Stroop-Interferenz-Test (STR)

Tabelle 14 gibt die Ergebnisse des Stroop-Interferenz-Testes an (siehe auch Abbildung 14). Die Werte der Skala STR-DIFF sind Zeiten in Sekunden.

Tabelle 10: Zahlen-Symbol-Test (ZST)

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
Gruppe 1				
	62.8 (s=20.0)	65.3 (s=25.7)	72.1 (s=28.2)	75.8 (s=31.2)
Gruppe 2				
	48.1 (s=8.5)	57.6 (s=8.9)	59.8 (s=11.2)	63.1 (s=12.0)

Tabelle 11: Revisionstest (RT)

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
Gruppe 1				
RT-GZ	373.7 (s=92.3)	419.0 (s=74.3)	468.2 (s=119.0)	482.3 (s=109.9)
RT-FPROZ	0.86 (s=0.66)	0.92 (s=0.82)	1.92 (s=3.17)	1.20 (s=2.16)
Gruppe 2				
RT-GZ	373.8 (s=52.6)	428.0 (s=49.7)	466.5 (s=65.6)	481.0 (s=81.3)
RT-FPROZ	o.47 (s=0.35)	0.92 (s=0.53)	0.15 (s=0.17)	0.60 (s=0.95)

Abb. 10

Zahlen-Symbol-Test

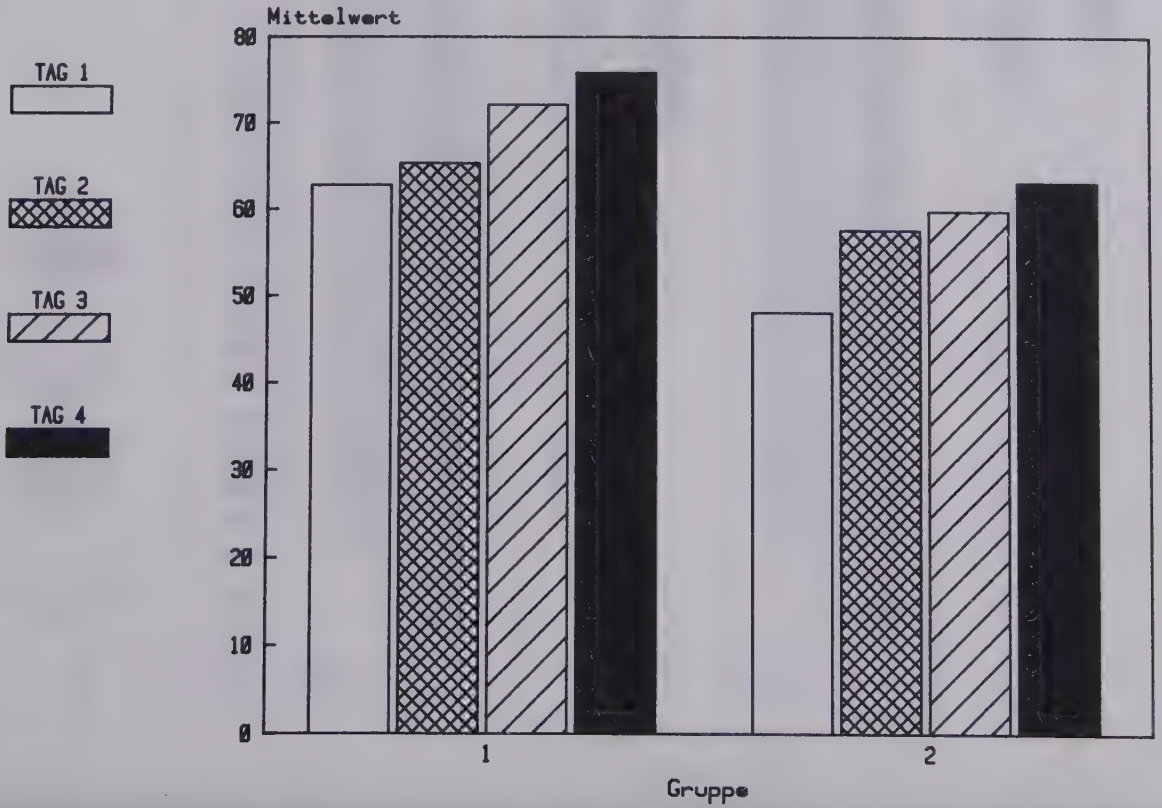


Abb. 11

Revisionstest

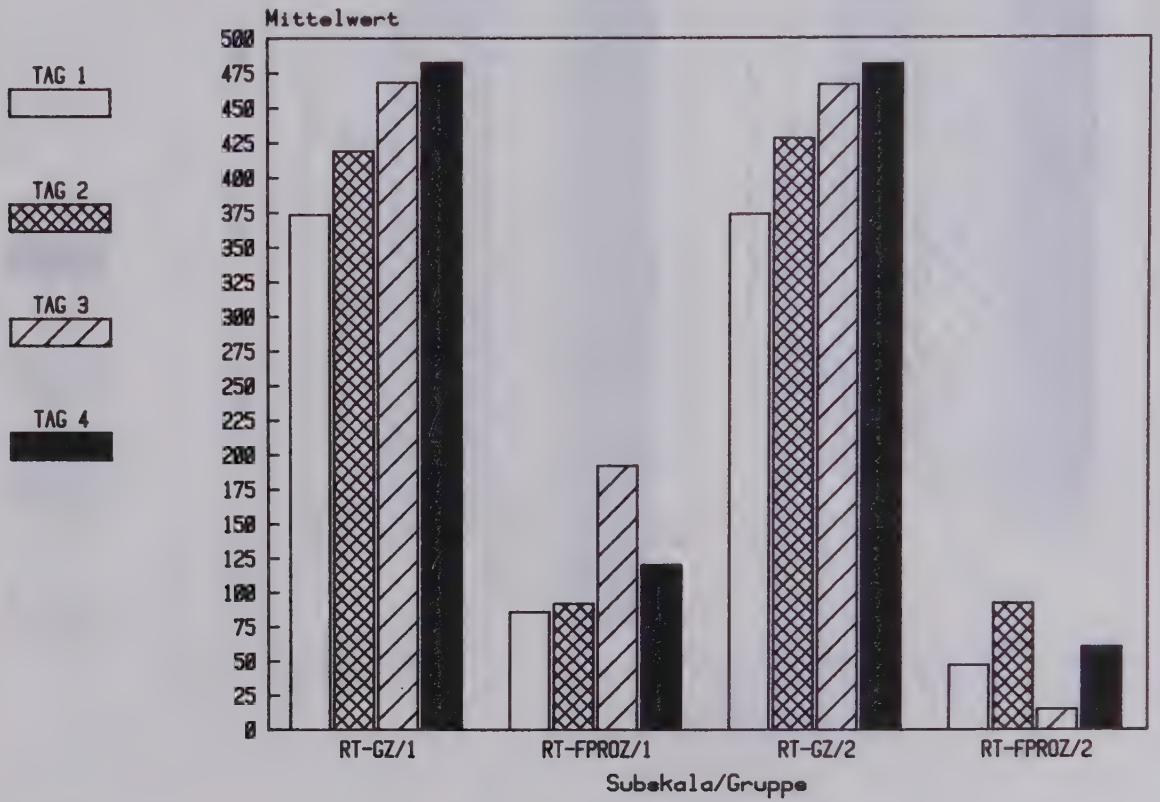


Tabelle 12: d2-Test (DT)

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
Gruppe 1				
DT-GZ	479.3 (s=54.8)	535.8 (s=59.7)	523.8 (s=69.7)	569.0 (s=72.9)
DT-FPROZ	4.6 (s=3.5)	3.2 (s=2.0)	2.4 (s=1.5)	1.9 (s=1.3)
Gruppe 2				
DT-GZ	427.5 (s=69.9)	475.3 (s=62.3)	522.5 (s=71.9)	548.3 (s=45.3)
DT-FPROZ	5.3 (s=2.8)	2.0 (s=0.9)	3.1 (s=1.9)	2.5 (s=1.1)

Tabelle 13: Zahlenverbindungs-Test (ZVT)

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
Gruppe 1	42.8 (s=7.6)	45.4 (s=5.2)	49.5 (s=5.9)	51.6 (s=6.1)
Gruppe 2	42.4 (s=6.7)	46.3 (s=6.3)	50.7 (s=5.9)	50.8 (s=6.5)

Abb. 12

d2-Test

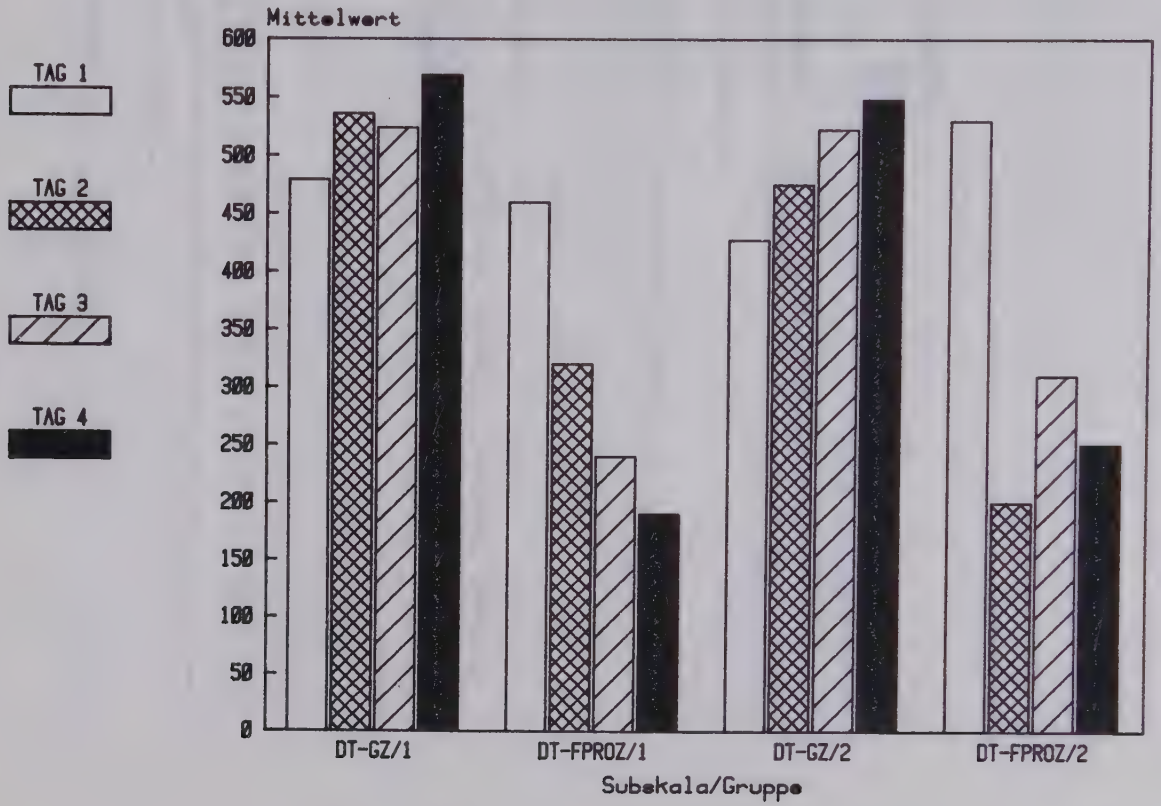


Abb. 13

Zahlenverbindungstest

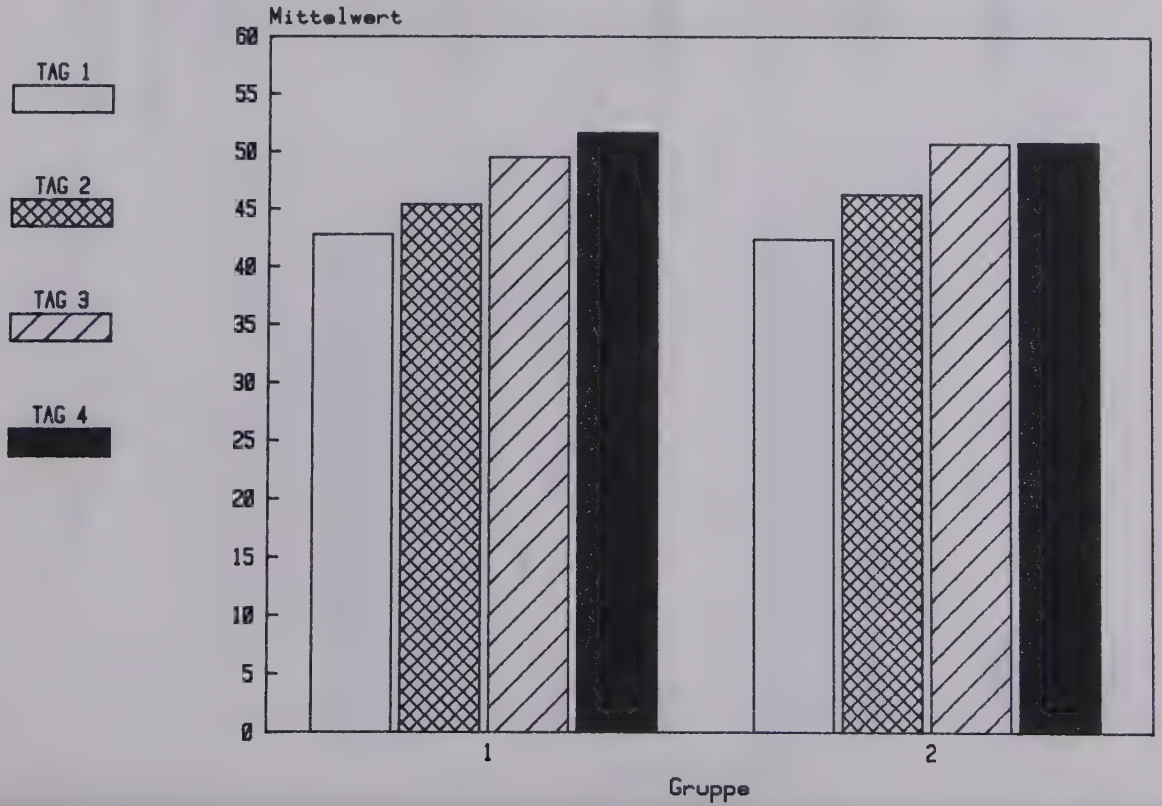


Tabelle 14: Stroop-Interferenz-Test (STR)

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
Gruppe 1				
STR-DIFF	45.8 (s=16.2)	34.0 (s=11.5)	37.3 (s=7.0)	36.2 (s=10.3)
STR-FZ	4.7 (s=4.8)	3.3 (s=3.2)	2.8 (s=2.1)	2.3 (s=2.7)
Gruppe 2				
STR-DIFF	43.3 (s=3.7)	37.3 (s=5.6)	32.5 (s=9.3)	34.3 (s=7.8)
STR-FZ	6.0 (s=4.3)	6.5 (s=3.7)	3.8 (s=3.5)	3.8 (s=1.3)

Tabelle 15: Zahlentafel (ZT)

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
Gruppe 1	279.7 (s=72.9)	252.2 (s=49.2)	213.0 (s=84.2)	179.8 (s=26.4)
Gruppe 2	218.5 (s=41.8)	194.3 (s=41.0)	209.0 (s=21.6)	157.0 (s=12.8)

Abb. 14

Stroop-Interferenz-Test

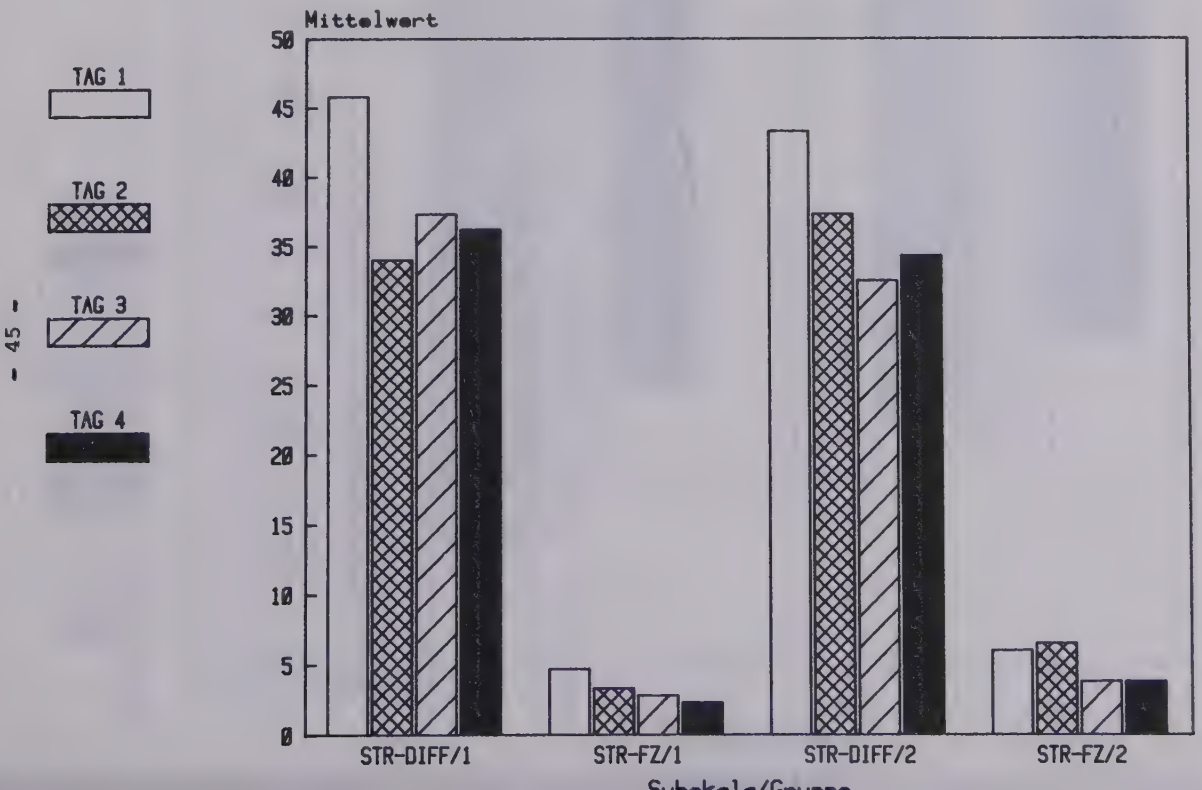
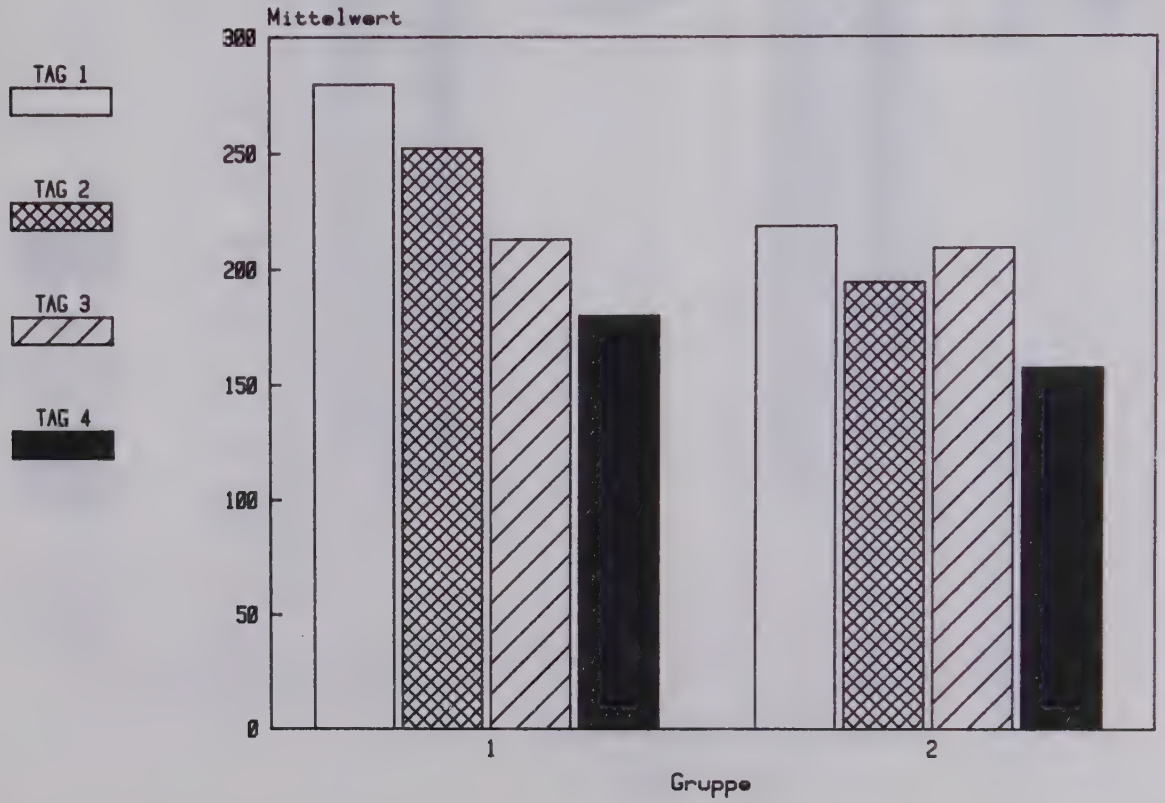


Abb. 15

Zahlentafel



3.1.12 Zahlentafel (ZT)

Tabelle 15 gibt die Resultate (durchschnittliche Suchzeiten) an der Zahlentafel in Sekunden wieder.
(Siehe auch Abbildung 15)

3.1.13 Wiener Determinationsgerät (DG)

Tabelle 16 gibt die durchschnittlichen Ergebnisse am Wiener Determinationsgerät an für Gruppe 1 an.
(Siehe auch Abbildung 16)
Entsprechend geben Tabelle und Abbildung 17 die Ergebnisse der Gruppe 2 wieder.

Tabelle 16: Wiener Determinationsgerät, Gruppe 1

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
DG-10-RR	171.3 (s=8.0)	171.8 (s=10.4)	177.5 (s=1.0)	174.2 (s=7.3)
DG-10-FR	4.3 (s=2.6)	4.3 (s=7.9)	2.2 (s=1.5)	2.3 (s=2.3)
DG-10-VR	3.2 (s=4.0)	0.3 (s=0.8)	0.5 (s=0.8)	0.5 (s=0.8)
DG-6-RR	109.3 (s=37.0)	149.0 (s=21.5)	160.5 (s=20.1)	167.3 (s=13.6)
DG-6-FR	17.8 (s=14.4)	6.2 (s=2.8)	7.5 (s=5.5)	4.3 (s=4.0)
DG-6-VR	42.7 (s=32.4)	19.0 (s=18.6)	12.8 (s=16.1)	9.2 (s=12.2)
DG-7-RR	145.0 (s=25.9)	165.5 (s=12.8)	170.0 (s=8.6)	171.8 (s=6.5)
DG-7-FR	6.2 (s=3.4)	2.7 (s=1.4)	3.8 (s=3.4)	3.7 (s=4.4)
DG-7-VR	23.0 (s=23.1)	9.5 (s=10.8)	6.5 (s=8.7)	4.3 (s=6.3)

Tabelle 17: Wiener Determinationsgerät, Gruppe 2

Psychometrie-Tag	1	2	3	4
DG-10-RR	175.0 (s=9.3)	170.3 (s=7.5)	173.3 (s=5.7)	177.0 (s=2.6)
DG-10-FR	2.8 (s=2.1)	3.8 (s=2.9)	2.0 (s=2.8)	1.5 (s=1.7)
DG-10-VR	1.3 (s=2.5)	2.5 (s=3.8)	1.5 (s=1.9)	0.5 (s=1.0)
DG-6-RR	128.3 (s=46.0)	144.5 (s=42.0)	156.3 (s=25.4)	159.0 (s=29.4)
DG-6-FR	27.3 (s=37.7)	7.5 (s=5.5)	5.5 (s=5.5)	4.5 (s=2.4)
DG-6-VR	22.3 (s=10.9)	26.5 (s=40.4)	16.5 (s=21.3)	17.8 (s=26.9)
DG-7-RR	152.0 (s=43.4)	160.0 (s=23.3)	165.8 (s=16.3)	165.5 (s=15.5)
DG-7-FR	18.5 (s=24.8)	7.0 (s=6.5)	1.5 (s=1.3)	3.5 (s=1.3)
DG-7-VR	5.5 (s=2.4)	13.5 (s=21.7)	9.8 (s=14.2)	8.5 (s=15.0)

Abb. 16

Wiener Determinationsgeraet, Gr. 1

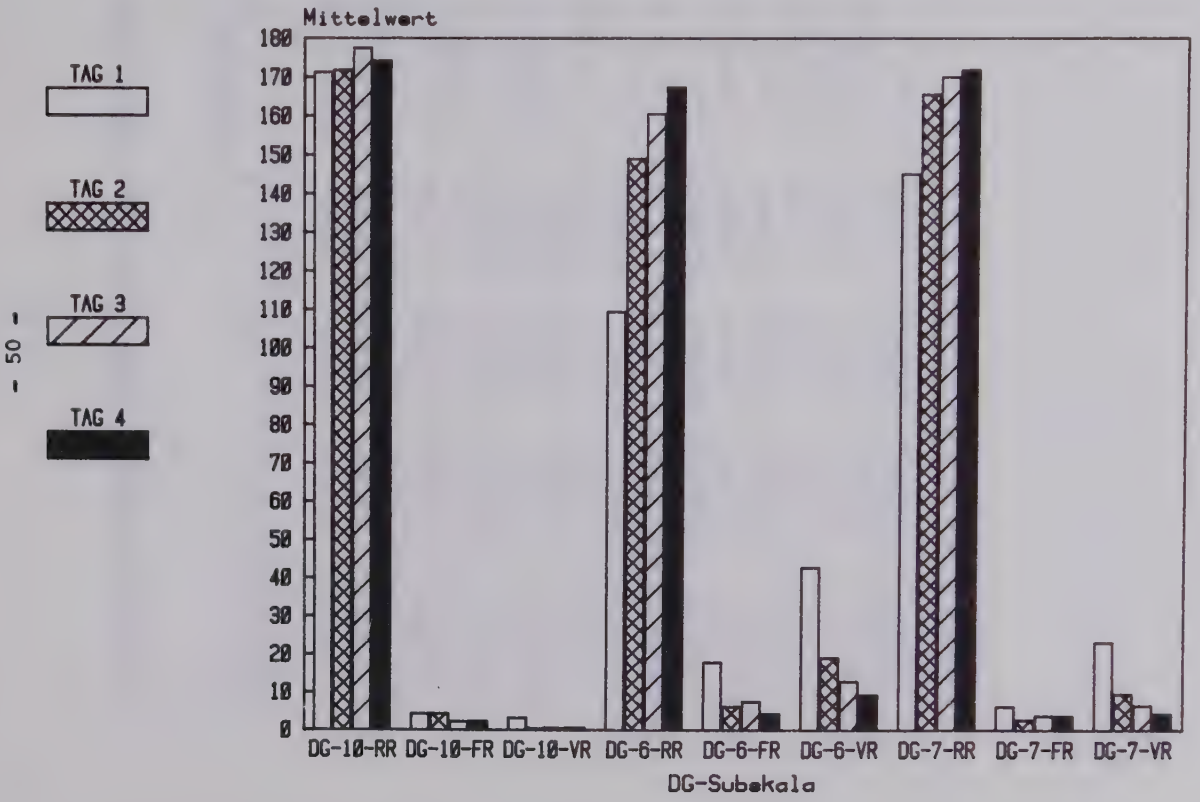
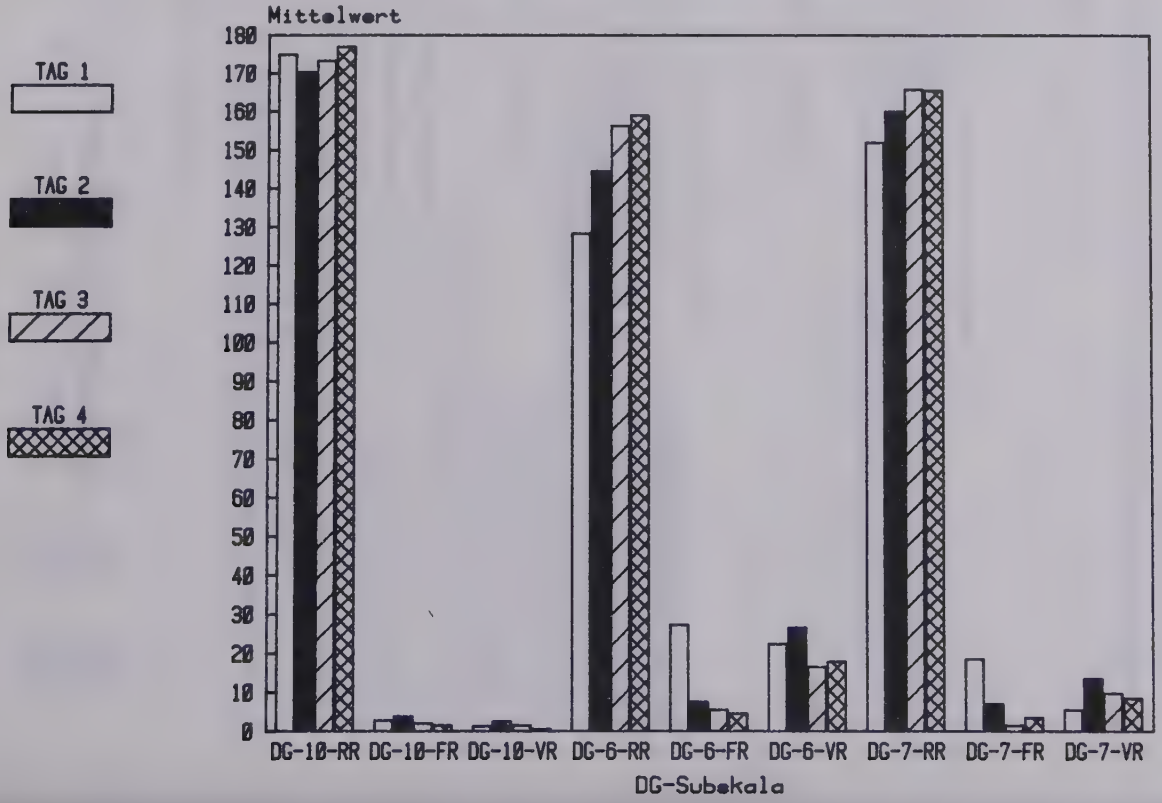


Abb. 17

Wiener Determinationsgeraet, Gr. 2



3.2 Ergebnisse der Cimetidinbestimmung

3.2.1 Kontrollen

Die am ersten und dritten Psychometrie-Tag abgenommenen Proben enthielten bei keiner Versuchsperson Cimetidin. Ebenso war in den Seren der Versuchspersonen 1,2,3,4,7 und 9 am zweiten Psychometrie-Tag, bei den Versuchspersonen 5,6,8 und 10 am vierten Psychometrie-Tag kein Cimetidin nachweisbar.

3.2.2 Gruppe 1

In der Gruppe, die Cimetidin vor dem vierten Versuchstag erhalten hatte, lagen die Cimetidin-Serumspiegel zwischen 0.62ug/ml und 4.55ug/ml (s=1.20, Abbildung 18). Der Mittelwert war 2.73ug/ml.

3.2.3 Gruppe 2

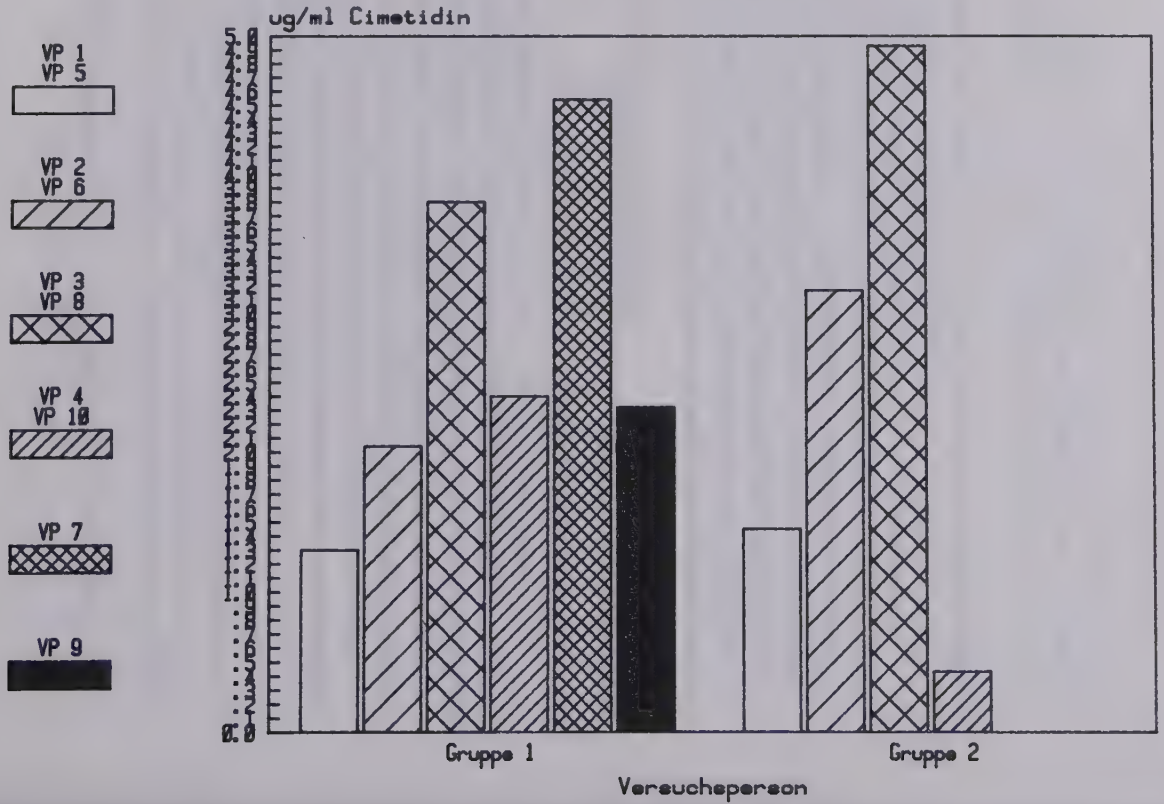
In der Gruppe, die am zweiten Psychometrie-Tag unter Cimetidin stand, schwankten die Cimetidin-Serumspiegel zwischen 0.434ug/ml und 4.93ug/ml. Der Mittelwert war 2.49ug/ml (s=1.98, Abbildung 18).

3.2.4 Gruppe 1 und 2

Insgesamt betrug die mittlere Cimetidin-Konzentration im Serum 2.64ug/ml (s=1.46).

Abb. 18

Cimetidin-Serum-Spiegel



3.2.5 Genauigkeit der Methode

Bei den mitgeführten Standardlösungen zeigte sich für die erste Bestimmungsserie (Versuchsperson 1-5) ein mittlerer Fehler von 7.8% (s=8.0); für die zweite Bestimmungsserie (Versuchsperson 6-10) 2.0% (s=0.9); für beide Gruppen gemeinsam 4.9% (s=6.1).
Da aus technischen Gründen die zweite Bestimmungsserie erst ein Jahr nach Blutabnahme durchgeführt werden konnte, lagen die später gemessenen Cimetidin-Konzentrationen deutlich niedriger als bei den sofort gemessenen Proben. Aus mitgeführten Kontrollseren ergab sich ein Korrekturfaktor von 3.1, der bei den obigen Angaben berücksichtigt ist.

3.3 Subjektives Befinden

Von den zehn Versuchspersonen gaben vier an dem Psychometrie-Tag, vor dem sie Cimetidin erhalten hatten, eine subjektive diffuse Verschlechterung ihres Befindens und den Eindruck an, unter einem psychisch wirksamen Medikament zu stehen. Zwei Versuchspersonen hatten diesen Eindruck an dem Tag, an dem sie unter Placebo standen. Die restlichen Versuchspersonen empfanden keine Veränderung. Diese subjektiven Wahrnehmungen ließen sich in den Testen nicht nachweisen.

3.4 Statistische Resultate

3.4.1 Ergebnisse der t-Teste

3.4.1.1 Gruppe 1

In der ersten Gruppe unterschieden sich die Ergebnisse des zweiten und vierten Psychometrie-Tages signifikant in folgenden Skalen: EWL-J (t=3.73); ZST (t=4.35); RT-GZ (t=3.41); DT-FPROZ (t=2.59); ZVT (t=5.83); ZT (t=3.32); DG-6-RR (t=4.72). Das sind sieben von 54 Skalen (=12.96%). Die Einzelergebnisse der sechs Versuchspersonen im Verlauf der vier Psychometrie-Tage für diese Skalen sind aus den Abbildungen 19 bis 25 ersichtlich (RA= richtige Antworten; VT= Psychometrietag).

3.4.1.2 Gruppe 2

In der zweiten Gruppe traten in folgenden 5 von 54 Skalen (=9.26%) signifikante Veränderungen auf: EWL-O (t=5.42); USB-FD (t=4.19); RT-GZ (t=3.26); DT-GZ (t=7.33); ZVT (t=3.18). Die Einzelergebnisse im Verlauf sind für die vier Versuchspersonen in den Abbildungen 26 bis 30 dargestellt.

3.4.1.3 Lerneffekt

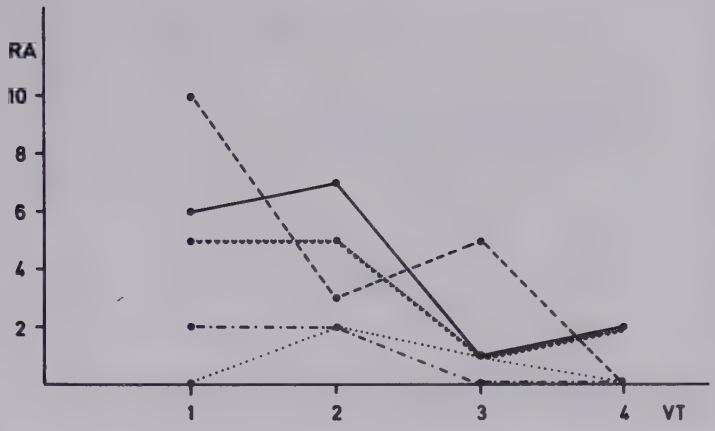
Bei den Skalen ZST, RT-GZ, DT-GZ, ZVT, ZT und DG-6-RR entsprach die Richtung der Veränderung dem zu erwartenden Lerneffekt, der sich im Verlauf aller vier Ver-

suchstage zeigte.
Kein Lerneffekt war zu erwarten für die Skalen EWL-J, EWL-O und DT-FPROZ.
Bei den in beiden Gruppen signifikanten Skalen RT-GZ und ZVT war der Lerneffekt besonders deutlich.

3.4.2 Cross-Over-Design

Die für die im t-Test signifikant unterschiedenen Skalen berechneten mittleren Medikamenteneffekte und durchschnittlichen Periodeneffekte (MME und DPE; bei letzterem geht der Lerneffekt ein) sind aus Tabelle 18 ersichtlich.

Eigenschaftswörterliste, Erregtheitsskala
Gruppe 1



Zahlen - Symbol - Test
Gruppe 1

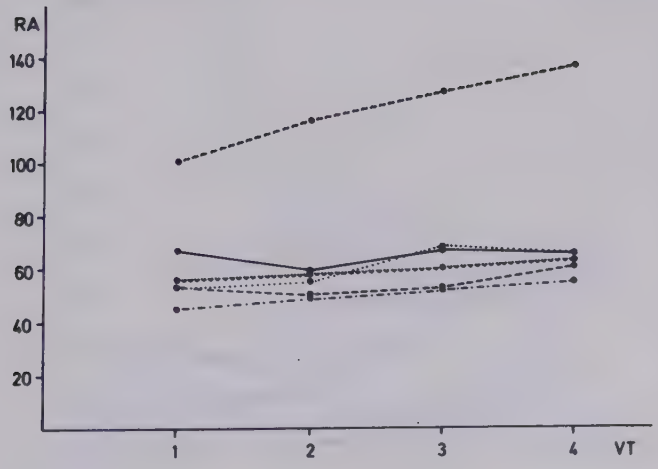
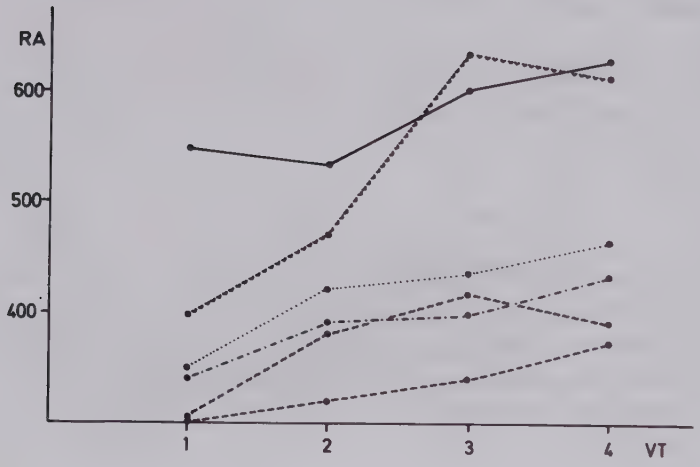


Abbildung 19 und 20

Revisionstest, Gesamtzahl der bearbeiteten Aufgaben
Gruppe 1



d 2 - Test , Fehler in Prozent
Gruppe 1

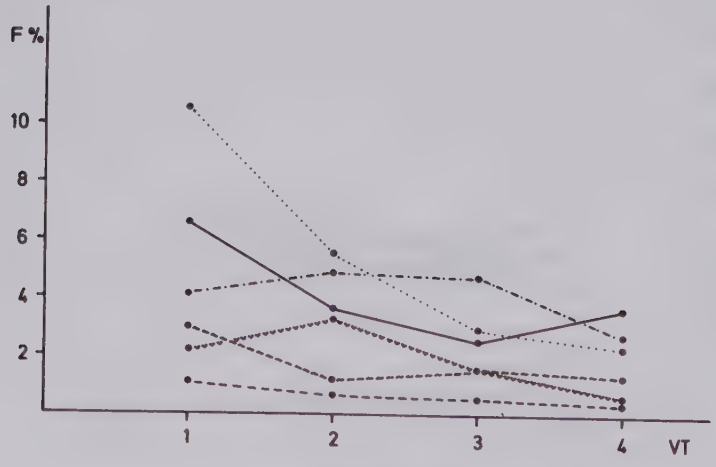
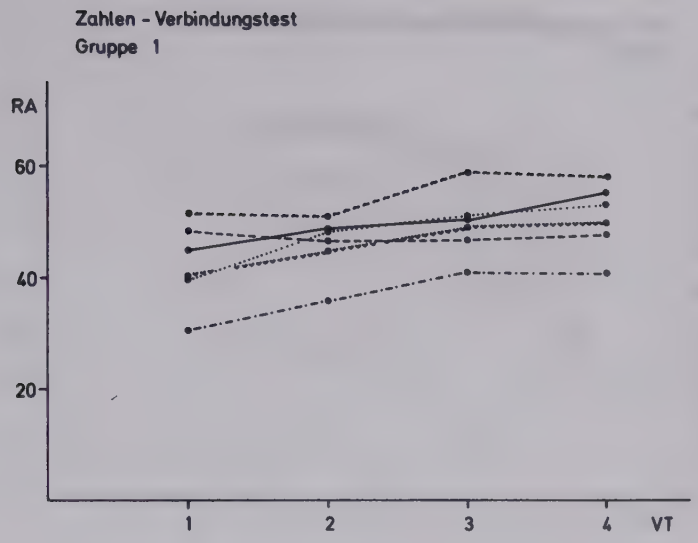


Abbildung 21 und 22



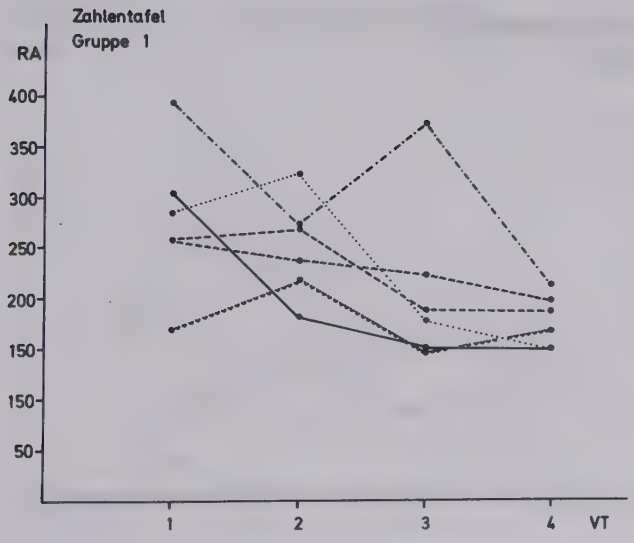
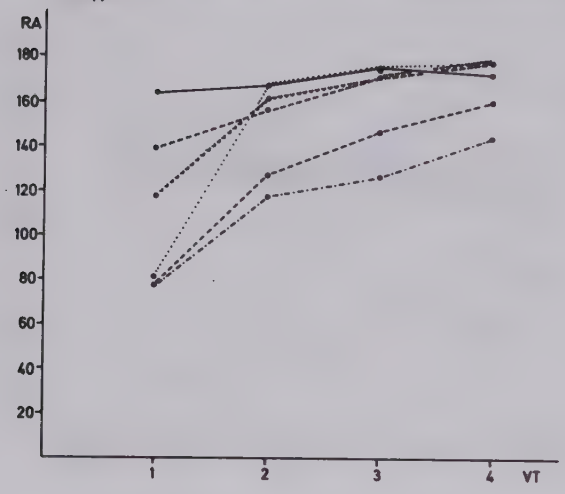


Abbildung 23 und 24

Determinationsgerät, richtige Reaktionen bei schneller Reizabfolge
Gruppe 1



Eigenschaftswörterliste, Verträumtheitsskala
Gruppe 2

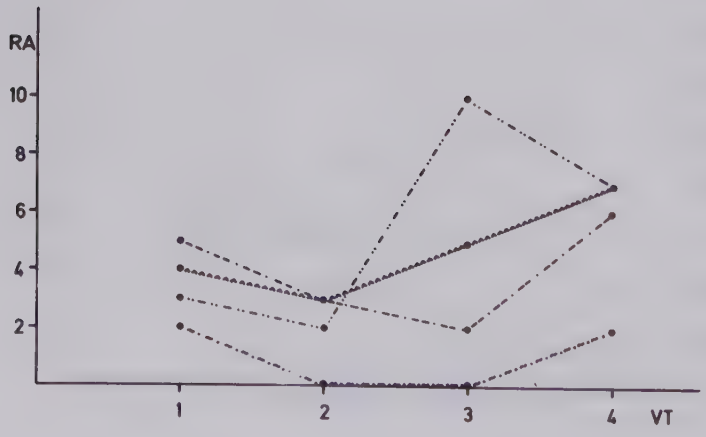
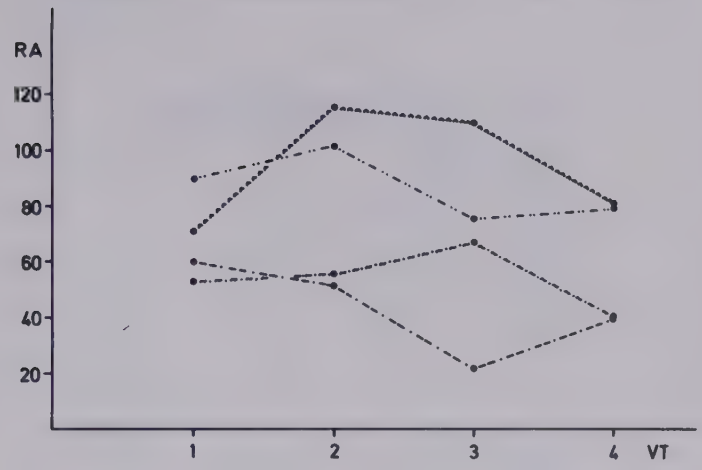


Abbildung 25 und 26

Unterstift - Beidhand - Koordination , Fehlerdauer
Gruppe 2



Revisionstest, Gesamtzahl der bearbeiteten Aufgaben
Gruppe 2

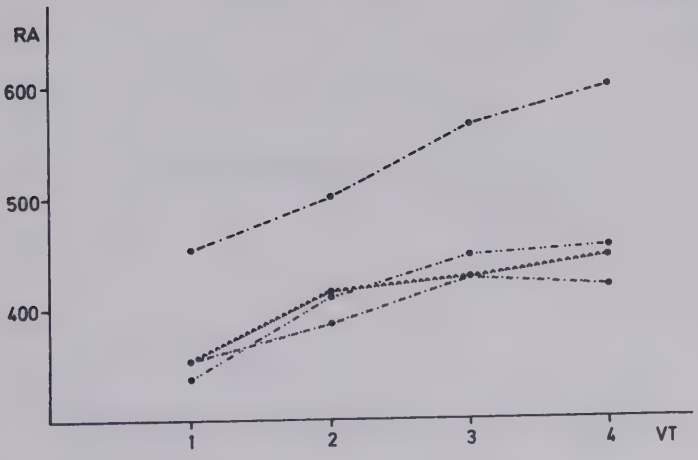
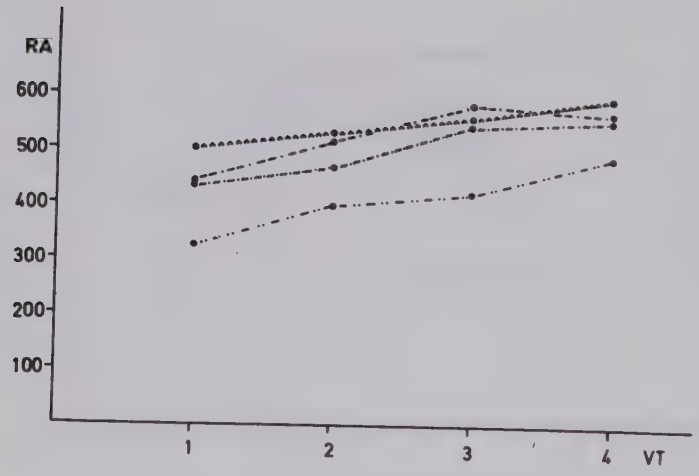


Abbildung 27 und 28

d 2-Test , Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen
Gruppe 2



Zahlen - Verbindungstest
Gruppe 2

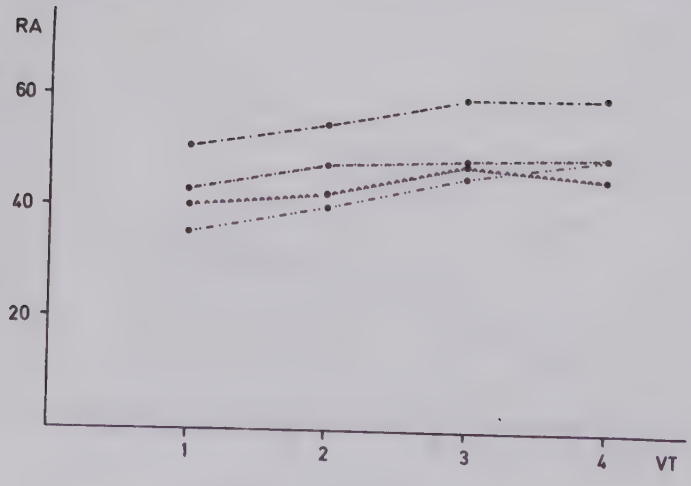


Abbildung 29 und 30

Tabelle 18: Ergebnisse nach dem Cross-Over-Design

	Skala	MME	DPE
a) signifikant in Gruppe 1			
	EWL-J	+1.875	+1.875
	DT-FPROZ	-0.899	-1.852
	DG-6-RR	-9.667	+23.167
	ZT	+11.042	+16.708
	ZST	+3.687	+2.437
b) signifikant in Gruppe 2			
	EWL-O	-1.208	-1.542
	USB-FD	+14.667	+6.834
	DT-GZ	+4.834	+17.167
c) signifikant Gruppe 1 + 2			
	RT-GZ	+4.292	+35.358
	ZVT	+1.625	+2.125

4. DISKUSSION

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Psychometrie

Die großenteils auch bei Führerschein-Tauglichkeits - Prüfungen verwendeten Teste erwiesen sich als gut handhabbar insbesondere in Bezug auf Konzentrations - fähigkeit, Reaktionsgeschwindigkeit und Feinmotorik. Die Befindlichkeitsskalen zeigten sich hingegen bei wiederholter Durchführung als etwas ermüdend und wur - den möglicherweise nicht ganz ernst genommen. Diese Problematik zeigte sich auch darin, daß die von sechs der zehn Versuchspersonen wahrgenommenen Änderungen ihres Befindens keinen Niederschlag in den entsprechen- den Skalen fanden.

4.1.2 Bestimmung des Cimetidin-Spiegels

Das angewandte Extraktionsverfahren zeigte sich als hinreichend genau und zuverlässig. Schwierigkeiten der Phasentrennung und der Trennschärfe der Chromatographie ließen sich durch längeres und teilweise wiederholtes Zentrifugieren überwinden. Die Fehlerbreite der Be - stimmung war zufriedenstellend.

4.1.3 Statistische Methoden

Die eigentlich geplante Varianzanalyse erwies sich bei der Anzahl der Parameter als undurchführbar, da kein entsprechendes Verfahren greifbar ist. So blieb

nur der Rückgriff auf den t-Test, bei dem sicher auch einiges an Information verloren geht. Die meisten der aufgetretenen Signifikanzen ließen sich befriedigend durch den zu erwartenden Lerneffekt erklären. Die kaum durch Lerneffekt bedingten Ergebnisse der Skalen EWL-J, EWL-O und DT-FPROZ liegen in ihrer Gesamtzahl unter dem beim t-Test auf dem angegebenen Signifikanz - niveau zu erwartenden Anteil zufälliger Ergebnisse (5%) und sind damit wohl hinreichend erklärt.
Die Auswertung nach dem Cross-over-Design ergab keine zusätzliche Information. In einem Fall (USB-FD) errech - nete sich ein positiver durchschnittlicher Perioden-Ef - fekt, obwohl die Rohwerte (s. Tab.7) von der ersten bis zur letzten Psychometrie von 64.0 auf 61.5 (Gruppe 1) bzw. 68.5 auf 60.8 (Gruppe 2) abnahmen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Psychometrie-Ergebnisse

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Nuotto und Manila (1979) fanden wir keinen nachweisbaren Cimetidin-Effekt auf Befindlichkeit und motorische Parameter. Da diese Autoren ihre Messungen nach zweitägiger Cimetidin-Applikation durchführten, ist es nicht aus - zuschließen, daß nach längerer Einnahme eine Adaptation stattfindet. Andererseits wird in der Literatur die Zeit bis zum Einsetzen psychischer Nebenwirkungen mit eins bis drei Tagen angegeben (Russell und Lopez, 1980). Die Befunde im Romberg-Test von Nuotto und Manila widersprechen ohnehin denen von Brynskov et al. (1980). In unserer Versuchsreihe wäre diesbe -

züglich durch eine ausgeprägte Cimetidin-Wirkung am ehesten ein Effekt in der MLS-Steadiness-Skala zu erwarten gewesen, eventuell auch in anderen motorischen Tests; ein solcher Effekt trat jedoch nicht auf. Insgesamt besteht aber kein wesentlicher Widerspruch zu den vorhergehenden Untersuchungen, die eine bedeutsame psychische Wirkung von Cimetidin auf gesunde Versuchspersonen verneinten.
Zu vermerken ist allerdings, daß in unserer Untersuchung wie in den anderen Untersuchungen an Normalpersonen auch, nur Versuchspersonen der jüngeren Altersgruppe (unter 50 Jahren) beteiligt waren (Nuotto und Manila, 1979; Borrow et al., 1981; Brynskov et al., 1980; Paazian et al., 1980). Es bleibt somit nach wie vor offen, ob Cimetidin bei gesunden Versuchspersonen über 50 Jahren relevante psychische Veränderungen verursacht.

4.2.1.1 Subjektives Befinden

Eine Beeinträchtigung des subjektives Befindens läßt sich aufgrund unserer Untersuchungen nicht nachweisen; im speziellen Fall aber auch nicht ausschließen.
Die Veränderungen liegen hier möglicherweise unterhalb der Grenze unseres Nachweisverfahrens. Auch den Feststellungen von Nuotto und Manila kann diesbezüglich weder beigepflichtet noch widersprochen werden.

4.2.2 Cimetidin-Serumspiegel

Die in der Literatur genannten Wirkspiegel sind insofern schwer zu vergleichen, als teils Serum -, teils

Plasma -, teils Vollblutkonzentrationen angegeben sind. Berichtet wird unter anderem von 3.3ul/ml im Serum (Harris et al., 1981); 0.5ul/ml im Vollblut (Schentag et al., 1980); von einem therapeutischen Bereich zwischen 0.5 und 3.0ul/ml im Plasma sowie Werten bis zu 57ug/ml ohne psychische Nebenwirkungen (Sawyer et al., 1981); anderswo von einem therapeuti - schen Bereich von 0.5 bis 1.0ug/ml im Vollblut (Bodemar et al., 1979). Nuotto und Manila fanden bei ihren Versuchspersonen einen mittleren Blutspiegel von 1.93ug/ml, und Brynskov et al. (1980) einen durch- schnittlichen Spitzenwert von 4.09ug/ml im Serum. Unter Annahme eines minimalen therapeutischen Spiegels von 0.5ug/ml (Clayman, 1977), liegen die von uns ge - messenen Werte eher hoch als niedrig, bis auf einen Wert (VP 10), der die angegebene Marke mit 0.434ug/ml knapp unterschritt. Die hohe Schwankungsbreite der Serumspiegel dürfte wohl auf unterschiedliche Einnahme- disziplin zurückzuführen sein. Die Genauigkeit der Cimetidin-Bestimmung war in der ersten Bestimmungs - serie zufriedenstellend; in der zweiten besser als die beste in der Literatur gefundene Angabe (Bodemar et al., 1979).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Wir untersuchten an zehn gesunden Versuchspersonen die psychomotorischen Nebenwirkungen von Cimetidin, das eine Woche lang eingenommen wurde.
Mit Hilfe von dreizehn psychometrischen Standardverfahren wurde versucht, eine Auswirkung dieses Medikamentes auf die psychophysischen Funktionen zu erfassen.
Insgesamt ließ sich kein signifikanter Effekt nachweisen; insbesondere auch keine Beeinträchtigung der für die Fahrtauglichkeit relevanten Parameter.

6. LITERATURLISTE

ADLER, L., SADJA, L., WILETS, G.: Cimetidine toxicity manifested as paranoia and hallucinations. Am.J.Psychiatry 137, 1112-1113 (1980)

AGARWAL, S.K.: Cimetidine and visual hallucinations. J.A.M.A. 240, 214 (1978)

ARNESON, G.A.: More on toxic psychosis with cimetidine. Am.J.Psychiatry 136, 1348-1349 (1979)

BABB, R.R.: Cimetidine: Clinical uses and possible side effects. Postgrad.Med. 68, 87-93 (1980)

BARNHART, C.C. und BOWDEN, C.L.: Toxic psychosis with cimetidine. Am.J.Psychiatry 136, 725-726 (1979)

BASAVARJU, N., WOLF-KLEIN, G., SILVERSTONE, F.A. und LIBOW, L.S.: Cimetidine induced mental confusion in elderly. N.Y.State J.Med 80, 1287-1288 (1980)

BATEMAN, D.N.: Cimetidine induced postural and action tremor. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 44, 94 (1981)

BERG, M.J. und SCHENTAG, J.J.: Cimetidine distribution in human serum, tissue and cerebrospinal fluid. Clin.Pharmacol.Ther. 25, 214 (1979)

BODEMAR, G., NORLANDER, B., FRANSSON, L., und WALAN, A.: The absorption of cimetidine before and during maintenance treatment. Br.J.clin. Pharmac. 7, 23-31 (1981)

BODEMAR, G., NORLANDER, B., FRANSSON,L., und WALAN, A.: The absorption of cimetidine before and during maintenance treatment. Br.J.clin. Pharmac. 7, 23-31 (1981)

BORROW, S., ADAM, K., und OSWALD, I.: Cimetidine and human sleep. Br.J.clin.Pharmac. 12, 247-248 (1981)

BRACKEN, v.H.: Untersuchungen zur Signifikanz der Methode der Flimmerverschmelzungsfrequenz. Ber. 17 und 18 Kongr.Dtsch.Ges.f.Psychol. Göttingen, Hogrefe (1953)

BRICKENKAMP, R.: Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2). 6.Aufl., Göttingen-Toronto, Hogrefe (1978)

BRYNSKOV, J., THYSSEN, H., JANSEN, E. und MUNSTER-SWENDSEN, J.: Cimetidine and Romberg's test. Lancet 1980/1, 1421 (1980)

CASPI, A. und VOREK, D.: Confusion, disorientation following cimetidine. Hosp.Formul.Manage. 15, 204-205 (1980)

COOK, P.J., JEWELL, D., NEWBURY, W., WOLLARD, M. und JAMES, I.M.: Effect of acute infusion of cimetidine on cerebral blood flow. Clin.Sci., 56, 17 (1979)

CROWDER, M.K. und PATE, J.K.: A case report of cimeti - dine nduced depressive syndrome. Am.J.Psychiatry 137, 1451 (1980)

CUMMING, W.J.K. und FOSTER, J.B.: Cimetidine induced brainstem dysfunction. Lancet 1978/1, 1096 (1978)

DELANEY, J.C. und RAVEY, M.: Cimetidine and mental confusion. Lancet 1977/2, 512 (1977)

FLIND, A.C. und ROWLEY-JONES, D.: Mental confusion and cimetidine. Lancet 1979/1, 379 (1979)

GRAHAM, J.R.: Psychotic reactions to cimetidine, presumably an idiosyncrasy. Med.J.Aust. 1979/2 491-492 (1979)

HAAS, E.J. und COLLINS, E.: Cimetidine: A review of adverse effects. Hospital formulary 15, 705-707 (1980)

HAMSTER, W., MAYER, K., RICHTER, F.: Empirische Untersuchungen zur Altersabhängigkeit verkehrsrelevanter psychophysischer Leistungsfunktionen. Unfall- und Sicherheitsforschung, Straßenverkehr, Heft 10, 287-296 (1977)

HAMSTER, W.: Klinische Normen zur Motorischen Leistungsserie (MLS-Schoppe). Dr. Schuhfried, Mölling bei Wien (1978a)

HAMSTER, W.: Empirische Untersuchungen zur diagnostischen Valenz von Leistungstests in der klinischen Psychologie. Dissertation, Tübingen (1978b)

HAMSTER, W.: Motorische Leistungserie (MLS). Hand - anweisung. Auswertung, Durchführung, Interpretation. Dr. Schuhfried, Mödling bei Wien (1980a)

HAMSTER, W.: Revisionstest (Rev.T.). Handanweisung Teil II. Diagnostische Valenz des Rev.T. in der klinischen Psychologie. Göttingen-Toronto, Hogrefe (1980b)

HAMSTER, W.: Das Wiener Reaktionsgerät. Handanweisung: Durchführung, Auswertung, Interpretation. Dr. Schuhfried, Mödling bei Wien (1982)

HARRIS, A., COOK, P.J., JEWELL. D.P., JAMES, L.M.: Cimetidine and cerebral blood flow in elderly patients. Br.J.Clin.Pharmacol. 11, 93-94 (1981)

JANKE, W. und DEBUS, G.: Die Eigenschaftswörterliste EWL-N. Handanweisung. Verlag für Psychologie, Hogrefe, Göttingen (1978)

JEFFERSON, J.W.: Central nervous toxicitiy of cimeti - dine: A case of depression. Am.J.Psy - chiatry 136, 346 (1979)

JOHNSON, J., BAILEY,S.: Cimetidine and anxiety-depres - sive syndrome. Br.J.Psychiatry 134, 315-316 (1979)

KETTEL, K.J.: Interpretationshilfen für den Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. Diagnostica 15, 186-199 (1969)

KIMELBLATT, B.J., CERRA, F.B., CALLERI, G., BERG, M.J., McMILLEN, M.A. und SCHENTAG, J.J.: Dose and serum concentration relationships in cimetidine-associated mental confusion. Gastroenterology 78, 791-795 (1980)

KIMELBLATT, B.J., SCHENTAG, J.J.: Incidence and management of cimetidine-associated mental changes. Am.J.Hosp.Pharm. 38, 802-804 (1981)

KINNELL, H.G. und WEBB, A.: Confusion associated with cimetidine. Br.Med.J. 1979/2, 1438 (1979)

KLEBELSBERG, v.D.: Zwei neue Reaktionsprüfgeräte. Diagnostica 6, 156-170, Hogrefe, Göttingen (1960)

KOREN, J.F., CALLAWAY; J.T., MOWREY, K.A., BROWN, J.R.: Cimetidine: An update on its therapeutic uses. Hospital Pharmacy 16, 83-97 (1981)

MARSCHNER, G.: Revisionstest (Rev.T.) nach STENDER. Göttingen-Toronto, Hogrefe (1972)

McEVOY, J.P.: Organic brain syndromes. Ann.Intern. Med. 95, 212-220, (1981)

McMILLEN, M.A., AMBIS, D., SIEGEL, J.H.: Cimetidine and mental confusion. N.Engl.J.Med. 298, 284-285 (1978)

MENZIES-GOW, N.: Cimetidine and mental confusion. Lancet 1977/2, S.928 (1977)

MOGELNICKI, S.R., WALLER, J.L., FINLAYSON, D.C.: Physostigmine reversal of cimetidine-induced mental confusion. J.A.M.A. 241, 826-827 (1979)

NELSON, P.G.: Cimetidine and mental confusion. Lancet 1977/2, 928 (1977)

NOUEL, O.: Cimetidine-induced mental confusion in patients with cirrhosis. Gastroenterology 79, 780-781 (1980)

NUOTTO, E. und MATTILA, M.J.: Psychological and psychomotor effects of cimetidine in healthy students. Br.J.Pharmacol.9, 126 (1980)

OSWALD, W.D., ROTH, E.: Der Zahlen-Verbindungs-Test. (ZVT) Handanweisung. Hogrefe, Göttingen (1980)

PAAZIAN, A., CAPRON, J.P., DUPAS, J.L., BOUDIN, G.: Does cimetidine induce dizziness? Gastroenterology 78, 950-953 (1980)

RANDOLPH, W.C., OSBORNE, V.L., WALKENSTEIN, S.S., INTOCCIA, A.P.: High-Pressure liquid chromatographic analysis of cimetidine, a histamine H2-receptor antagonist, in blood and urine. J.Pharm.Sci. 66, 1148-1150 (1977)

REMAKUS, B.L., ONIFER, I.M.: Mental confusion falsely attributed to cimetidine. Arch.Intern. Med. 140, 1251 (1980)

RUSSEL, W.L., LOPEZ, L.M.: Cimetidine-induced mental status changes: Case report and literature review. Am.J.Hosp.Pharm. 37, 1667-1671 (1980)

SAWYER, D., CONNER, C.S., SCALLEY, R.: Cimetidine: Adverse reactions and acute toxicity. Am.J.Hosp.Pharm. 38, 188-197 (1981)

SCHENTAG, J.J., CERRA, F.B., BERNHARD, H., BERG, M.J.: Analysis of cimetidine-treated patients with and without mental confusion. Clin. Pharmacol.Ther. 25, 248 (1979a)

SCHENTAG, J.J., CERRA, F.B., CALLERI, G., DEGLOPPER, E., ROSE, J.Q., BERNHARD, H.: Pharmacokinetic and clinical studies in patients with cimetidine associated mental confusion. Lancet 1979/1, 177-181 (1979b)

SCHENTAG, J.J.: Cimetidine associated mental confusion: Further studies in 36 severely ill patients. Therapeutic Drug Monitoring 1980/2, 133-142 (1980)

SCHLECHTINGER, W.: Die Zahlentafel nach HERWIG. Diss., Braunschweig (1957)

SCHNEIDER, B.: Some problems of repeated measurements. European Symposium on medical statistics, Rome (1980)

SCHOPPE, K.J.: Das MLS-Gerät: Ein neuer Testapparat zur Messung feinmotorischer Leistungen. Diagnostica 20, 43-46 (1974)

SCHUHFRIED, G.: Handanweisung zum Wiener Determina - tionsgerät. Dr. G. Schuhfried, Entwick - lung und Erzeugung wissenschaftlicher Ge - räte, A 2340, Mödling bei Wien.

SHARPE, P.C., BURLAND, W.L.: Mental confusion and H2-recptor blockers. Lancet 1980/2, 924 (1980)

SPEARS, J.B.: Cimetidine and mental confusion. Am.J. Hosp.Pharm. 35, 1035 (1978)

STROOP, J.R.: Studies of interference in serial verbal reactions. J.Exp.Psychol. 18, 643-661, (1935)

THOMPSON, J., LILLY, J.: Cimetidine-induced cerebral toxicity in children. Lancet 1979/1, 725 (1979)

WALLS, T.J., PEARCE, S.J., VENABLES, G.S.: Motor neuro-pathy associated with cimetidine. Br.Med. J. 281, 974-975 (1980)

WEBSTER, J., BARBER, H.E., HANKSWORTH, G.M., JEFFERS, T.A., PETERSEN, J., PETRIE, J.C.: Cimetidine: A clinical and pharmacokinetic study. Br.J.Clin.Pharmac. 11, 333-338 (1981)

WECHSLER, D.: Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Textband zum Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene (HAWIE). Hg.: C.BONDY, 3. unv. Aufl., Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart (1964)

WOOD, C.A., ISAACSON, M.L., HUBBS, M.S.: Cimetidine and mental confusion. J.A.M.A. 239, 2550-2551 (1978)

ZERSSEN, D.v., KOELLER, D.M.: Die Beschwerde-Liste. Beltz, Weinheim (1976)

DANKSAGUNG

Besonders zu danken habe ich

Herrn Priv.Doz.Dr. H. Schomerus
für die Überlassung des Themas und anderes;

Herrn Prof.Dr. P. Bieck
für wesentliche Erfahrungen;

Herrn Dr. W. Hamster
für Hilfestellung in den Fragen der Psychometrie;

Herrn Dr. G. Deichsel
für seine Hilfe in den Untiefen der Statistik;

Herrn Dr. W. Grauer
für seine freundschaftliche Einführung in die Abgründe der EDV;

Frau Dr. R. Trostel-Soeder
für alles mögliche.

LEBENSLAUF

Am 27. September 1956 wurde ich, Thomas Klaus Soeder, als Sohn von Dr. med. Michael Soeder und seiner Frau Waltraud Soeder-Anders, in Jugenheim an der Bergstrasse geboren.
Nach Besuch einer Dorfschule und der Reutlinger Waldorfschule legte ich 1974 am Friedrich-List-Gymnasium in Reutlingen das Abitur ab.
Anschließend studierte ich in Tübingen Medizin und Theologie und bestand am 14.10.1980 das medizinische Staatsexamen in Tübingen.
Unter meinen akademischen Lehrern waren insbesondere Prof. Dr. H.J. Gerth und Priv.Doz.Dr. H. Schomerus, unter dessen Supervision ich meine Dissertation fertigstellte.